



Modélisation de la réponse antirétrovirale pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique en Côte d'Ivoire

Danho Pascal Abrogoua

► To cite this version:

Danho Pascal Abrogoua. Modélisation de la réponse antirétrovirale pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique en Côte d'Ivoire. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10316 . tel-00863137

HAL Id: tel-00863137

<https://theses.hal.science/tel-00863137>

Submitted on 18 Sep 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre: 316-2011

Année 2011

THESE
DE L'UNIVERSITE DE LYON

délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

et préparée en cotutelle avec

L'UNIVERSITE DE COCODY-ABIDJAN

ECOLE DOCTORALE EDISS
(Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé)

DIPLOME DE DOCTORAT
Spécialité: Recherche Clinique

(Arrêté du 7 août 2006 / arrêté du 6 janvier 2005)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 2011

Par

M. ABROGOUA Danho Pascal

**Modélisation de la réponse antirétrovirale pour l'aide à l'optimisation
thérapeutique et pharmaco-économique en Côte d'Ivoire**

Directeur de thèse: M. AULAGNER Gilles
Co-Directeur de thèse: M. KABLAN Brou Jérôme

JURY:

M. LAMURE Michel, Professeur, Université Lyon 1: Président du jury
M. AULAGNER Gilles Professeur, Université Lyon1: Directeur de thèse
M. KABLAN Brou Jérôme, Professeur, Université Cocody-Abidjan: Co-Directeur de thèse
Mme SAUX Marie-Claude, Professeur, Université Victor Segalen Bordeaux 2: Rapporteur
M. LIMAT Samuel, Professeur, Université de Franche-Comté: Rapporteur
M. EHOLIE Serge Paul, Professeur, Université Cocody-Abidjan: Examineur
M. DUSSART Claude, Chercheur, Université Lyon 1: Invité

A mon Seigneur JESUS CHRIST de Nazareth, Maître suprême de ma destinée

A mon Père Clément ABROGOUA

A ma mère Valentine MANDAN

A mon épouse et à mes enfants

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Secrétaire Général

M. A. Bonmartin

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. le Professeur J-F. Mornex

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles

Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques_{SJMSD}

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie

Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurances

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur F. Fleury

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouché

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : Mme le Professeur I. Daniel

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. P. Fournier

Directeur : M. G. Pignault

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M. R. Bernard

Remerciements

Je remercie sincèrement :

M. Gilles AULAGNER et M. Brou Jérôme KABLAN, mes directeurs de thèse, grâce à qui cette thèse a été conçue et menée jusqu'au bout.

M. Claude PETIT qui m'a inspiré dans l'utilisation des méthodes de modélisation en recherche clinique et avec qui cette thèse a été initiée

M. Michel LAMURE, responsable de l'équipe Sciences de la Décision et Politiques de Santé

M. Claude DUSSART pour ses précieux conseils

M. Hans Martin SPATH, pour son encadrement au Master de pharmaco-économie appliquée

M. Konan N'GUESSAN et M. Zohoré Chistian DJATCHI pour leur participation au suivi clinique

Les membres du jury pour leurs remarques, suggestions et conseils par rapport à ce rapport de thèse

L'Agence Universitaire de la Francophonie pour la bourse de mobilité universitaire

Table des matières

Liste des abréviations et acronymes.....	7
Liste des figures et tableaux.....	9
Introduction générale.....	13
1. Généralités.....	19
1.1. Pharmacologie et thérapeutique antirétrovirale.....	19
1.1.1. Pharmacologie des antirétroviraux.....	19
1.1.2. Thérapeutique antirétrovirale.....	30
1.2. Importance des marqueurs immuno-virologiques dans l'évaluation de la réponse antirétrovirale et le suivi des patients.....	50
1.3. Contribution d'études de modélisation dans l'explication de la dynamique des marqueurs immuno-virologiques avant ou au cours du traitement antirétroviral.....	54
1.4. Points essentiels de l'évaluation pharmaco-économique et méthodes de modélisation appliquées.....	56
1.4.1. Place des études pharmaco-économiques dans la vie du médicament..	56
1.4.2. Mise en place d'évaluations économiques.....	61
1.4.3. Notions de coûts et conséquences des stratégies à comparer.....	65
1.4.4. Approche méthodologique de l'évaluation pharmaco-économique des stratégies antirétrovirales par modélisation.....	74
2. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4.....	81
2.1. Introduction.....	81
2.2. Données biomédicales, variables retenues et tests statistiques.....	82
2.3. Méthode NHD, trajectoires et méta-trajectoires du taux de CD4 dans l'évaluation de la réponse antirétrovirale.....	84
2.4. Étude de la réponse des régimes antirétroviraux à base d'Efavirenz ou de Névirapine par taxonomie des méta-trajectoires de taux de CD4.....	88
2.4.1. Résultats de la modélisation des trajectoires de taux de CD4 en réponse au régime ARV à base d'Efavirenz.....	90
2.4.2. Modélisation des trajectoires de taux de CD4 en réponse au régime antirétroviral à base de Névirapine.....	101
2.5. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4 en situation d'immunodépression profonde.....	113
2.5.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base	114
2.5.2. Analyse globale des méta-trajectoires des taux de CD4 des deux groupes de patients très immunodéprimés.....	115
2.5.3. Analyse des caractéristiques de base selon les classes des deux groupes de patients très immunodéprimés.....	119
2.5.4. Analyse des caractéristiques de suivi selon les classes des deux groupes de patients très immunodéprimés.....	119
2.5.5. Comparaison globale de la réponse immunologique entre les deux groupes.....	123
2.6. Méta-trajectoires des taux de CD4 par taxonomie dans l'étude de la réponse de la thérapie antirétrovirale chez les patients asymptomatiques et au stade sida.....	124
2.6.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base	124
2.6.2. Analyse des méta-trajectoires des taux de CD4 selon la classification	

NHD appliquée aux groupes «asymptomatiques» et «sida».....	125
2.6.3. Analyse des caractéristiques de base selon les classes de patients liées aux méta-trajectoires de taux de CD4 par stade clinique.....	129
2.6.4. Analyse des caractéristiques de suivi selon les classes de patients liées aux méta-trajectoires de taux de CD4 par stade clinique.....	129
2.6.5. Analyse des caractéristiques principales des patients par l'ACM selon la catégorie clinique.....	132
2.7. Discussion.....	136
2.8. Conclusion.....	143
3. Modélisation pour quantifier l'impact de facteurs prédictifs sur divers types de réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale.....	145
3.1. Introduction.....	145
3.2. Modèle mathématique et théorie de la modélisation par régression logistique.....	148
3.3. Notre modèle.....	150
3.4. Patients et données biomédicales.....	152
3.5. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à chaque période de suivi.....	154
3.5.1. Analyse globale de notre régression logistique multinomiale.....	154
3.5.2. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M6.....	154
3.5.3. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M12.....	156
3.5.4. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M18.....	157
3.5.5. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M24.....	159
3.6. Discussion.....	160
3.7. Conclusion.....	165
4. Evaluation pharmaco-économique préliminaire des TAR de première ligne en Côte d'Ivoire par modélisation: écueils et perspectives.....	166
4.1. Introduction.....	166
4.2. Bases de construction de notre modèle pharmaco-économique.....	169
4.3. Différentes hypothèses sous-tendant notre modèle.....	173
4.4. Données collectées pour les probabilités de transition.....	183
4.5. Estimation des coûts.....	190
4.6. Résultats et commentaires.....	201
4.7. Discussion.....	215
4.8. Parties méthodologiques sujettes à caution, écueils et perspectives.....	220
4.9. Conclusion.....	222
Conclusion générale.....	224
Références.....	226
Liste des publications.....	252
Résumé.....	253

Liste des abréviations et acronymes

ABC : Abacavir
 ACB : analyse coût-bénéfice
 ACE : analyse coût-efficacité
 ACM : Analyse factorielle des Correspondances Multiples
 ACU : analyse coût-utilité
 ACTG: Aids Clinical Trials Group
 ADN : acide désoxyribonucléique
 AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 AIDS-HAQ : AIDS-Health Assessment Questionnaire
 AM: assurance maladie.
 AMC : analyse de minimisation des coûts
 ANRS : agence nationale de recherche sur le sida (France)
 APV : Amprenavir
 ARH : agence régionale de l'hospitalisation
 ARN : acide ribonucléique
 ART: antiretroviral therapy
 ARV: antirétroviral
 ASMR : amélioration du Service Médical Rendu
 ATV : Atazanavir
 AZT : Zidovudine
 CBVMP : carbovir monophosphate
 CCR5 : C-C chemokine receptor type 5
 CDC: centers for disease control and prevention
 CEPAC: Cost- Effectiveness of Preventing AIDS Complications
 CEPS : Comité économique des produits de Santé
 CES : Collège des économistes de la santé
 CESAC: Centre d'Ecoute de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les PVVIH
 CIRBA : Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan
 CMV : cytomégalo virus
 CXCR4 : C-X-C chemokine receptor type 4
 ddAMP : 2', 3'-didésoxyadénosine 5'-monophosphate
 DEALE: Declining Exponential Approximation of Life Expectancy
 dI : Didanosine
 DLV: Délavirdine
 dNTPs : 2'-désoxyribonucléotide 5'-triphosphate
 DOT : Directly Observed Therapy ou traitement sous surveillance directe
 DRV: Darunavir
 D4T: Stavudine
 EFV : Efavirenz
 Ep(t): réponse immunologique à la période de suivi t
 ETR: Etravirine
 F : sexe féminine
 FAHI: Fonctional Assessment of Human Immunodeficiency virus Infection
 FDA: federal drug administration
 FTC : Emtricitabine
 Gag : group-specific antigen
 HAART: highly active antiretroviral therapy
 HATQOL : HIV/AIDS Targeted Quality of Life Instrument
 HOPES: HIV Overview of problem-Evaluation System
 HSMCG: HIV Surrogate Marker Collaborative Group
 HTLV: Human T cell Lymphotropic Virus
 HUI: Health Utility Index
 ICER : incremental cost-effectiveness ratio ou ratio coût-efficacité différentiel

IDV : Indinavir
 INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
 INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
 IO : infection opportuniste
 IP: inhibiteur des protéases
 IQR : interquartile range ou étendue interquartile
 IRIS : syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
 LAV: lymphadenopathy-associated virus
 LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive
 LPV : Lopinavir
 M : sexe masculin
 M0 : période avant l'initiation du traitement antirétroviral
 M6 : sixième mois après l'initiation du traitement antirétroviral
 M12 : douzième mois après l'initiation du traitement antirétroviral
 M18: dix-huitième mois après l'initiation du traitement antirétroviral
 M24: vingt-quatrième mois après l'initiation du traitement antirétroviral
 MOS-HIV: Medical Outcomes Study HIV Survey
 MQoL-HIV : Multidimensional Quality of Life questionnaire for HIV/AIDS
 NC : protéine de la NucléoCapside
 NFV : Nelfinavir
 NHD: classification Non-Hiérarchique-Descendante
 NTM : Non-Tuberculous Mycobacteria ou mycobactéries atypiques non tuberculeuses
 NVP : Névirapine
 Observ(t): observance à la période de suivi t
 OMS: organisation mondiale de la santé
 ONUSIDA : organisation des Nations Unies pour le sida
 OR: odds ratio
 PEPFAR: President's Emergency Plan for AIDS Relief
 pol: polymerase
 PROQOL-HIV: patient reported outcomes quality of life
 PVVIH : patients ou personnes vivant avec le VIH
 QALY: Quality Adjusted Life Years
 QWB: Quality of Well-Being
 RTV ou r : Ritonavir
 SC: stade clinique de base
 SCMS: Supply Chain Management System-USA
 Sida: syndrome d'immunodéficience acquise
 SMIG : salaire minimum interprofessionnel garanti
 SMR : Service Médical Rendu
 SQV : Saquinavir
 SSSSG: Scandinavian Simvastatin Survival Study Group
 TAHA : traitement antirétroviral hautement actif
 TAR: traitement antirétroviral
 TCb: taux de CD4 base
 3TC: Lamivudine
 TDF: Ténofovir
 TPV: Tipranavir
 USAC : Unité des soins ambulatoires et conseils
 Unicef : organisation des nations unies pour l'enfance
 Uno: united nations organization
 USD : US dollar ou dollar américain
 VGM : volume globulaire moyen
 VIH : virus de l'immunodéficience humaine
 WHO: world health organization
 WHOQOL HIV : Instrument sida/qualité de la vie de l'OMS).

Liste des figures et tableaux

Liste des figures

1.1. Structure de la forme immature et de la particule virale infectieuse du VIH-1.....	20
1.2. Processus d'attachement et de fusion du VIH.....	21
1.3. Le cycle de vie du VIH dans l'organisme. Cas particulier de l'infection d'une cellule CD4.....	23
1.4. Sites d'action des antirétroviraux.....	29
1.5. Profil d'évolution de l'infection par le VIH.....	31
1.6. Médicaments ARV de première intention chez l'adulte et chez l'adolescent.....	35
1.7. Stratégies de deuxième intention à envisager chez l'adulte et l'adolescent en cas d'échec des schémas thérapeutiques de première intention.....	36
1.8. Les étapes de la vie d'un médicament et les études pharmaco économiques.....	60
1.9. Neuf situations possibles dans la comparaison entre traitement expérimental et traitement de contrôle sur les coûts différentiels et l'efficacité différentielle	65
2.1. Diagramme de sélection des patients sous régime ARV à base d'Efavirenz.....	90
2.2. Arbre observé à partir de la méthode NHD appliquée à un échantillon de 87 trajectoires de taux de CD4.....	92
2.3. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 des patients sous TAR à base d'Éfavirenz.....	93
2.4. Caractéristiques principales de base des classes par plans factoriels multiples.....	99
2.5. Caractéristiques principales de suivi des classes par plans factoriels multiples.....	100
2.6. Diagramme de sélection des patients sous régime ARV à base de Névirapine.....	101
2.7. Proportion de patients selon leur taux de CD4 base.....	102
2.8. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée à un échantillon de 164 trajectoires réparties selon trois catégories de taux de CD4 base.....	104
2.9. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$	105
2.10. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base compris entre $[100-200]/\text{mm}^3$	105
2.11. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$	106
2.12. Caractéristiques principales de base des patients par plans factoriels multiples selon le taux de CD4 base.....	111
2.13. Caractéristiques principales de suivi des patients par plans factoriels multiples selon le taux de CD4 base.....	112
2.14. Diagramme de sélection des patients des groupes « NVP » et « EFV » en situation d'immunodépression profonde à l'initiation du traitement.....	114
2.15. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée aux deux groupes.....	117
2.16. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe névirapine ».....	118
2.17. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe éfavirenz ».....	118
2.18. Comparaison globale de la réponse immunologique entre les deux groupes	123
2.19. Diagramme de sélection des patients des groupes « asymptomatiques » et « stade sida ».....	124
2.20. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée aux deux groupes.....	126
2.21. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe asymptomatique »..	128
2.22. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe sida ».....	128
2.23. Caractéristiques principales de base des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P4) et la plus (P3) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «asymptomatique».....	132

2.24. Caractéristiques principales de base des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P3) et la plus (P2) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «sida».....	133
2.25. Caractéristiques principales de suivi des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P4) et la plus (P3) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «asymptomatique».....	134
2.26. Caractéristiques principales de suivi des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P3) et la plus (P2) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «sida».....	135
3. proportion de patients observants selon la période de suivi.....	154
4.1. Diagramme de transition d'état représentant un modèle de Markov basé sur le taux de CD4 et le stade clinique avec deux options : absence de TAR et thérapie antirétrovirale	172
4.2. Diagramme de transition d'état représentant un modèle de Markov basé sur le stade clinique avec différents traitements de première ligne.....	173
4.3. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base de $\leq 50/\text{mm}^3$	185
4.4. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$	186
4.5. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$	187
4.6. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients à l'état « sans sida » avec les régimes 2INTI+NVP et 2INTI+EFV.....	188
4.7. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients à l'état « sans sida » avec les régimes 2INTI+NVP et 2INTI+IP/r.....	189
4.8. Comparaison de la capacité de travail avant et après avoir débuté le TAR.....	192
4.9. Pourcentage moyen de capacité de travail avant et après avoir débuté le TAR.....	192
4.10. Part ART dans le coût global annuel moyen estimé selon l'option thérapeutique chez tous les patients.....	200
4.11. Coût global annuel moyen des états de santé « sans sida » et « sida » selon les régimes ARV.....	200
4.12. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec l'option « TAR standard de première ligne ».....	202
4.13. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec l'option « absence de TAR ».....	202
4.14. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec l'option «TAR standard de première ligne».....	202
4.15. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec l'option « absence de TAR ».....	203
4.16. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ avec l'option « TAR standard de première ligne ».....	203
4.17. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ avec l'option « absence de TAR ».....	203
4.18. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »....	204
4.19. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) ».....	204
4.20. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de	

TAR (B) ».....	204
4.21. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) ».....	205
4.22. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base de 51-200/ mm^3 avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) ».....	205
4.23. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) ».....	205
4.24. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+NVP ».....	210
4.25. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+EFV ».....	210
4.26. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+IP/r ».....	210
4.27. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (coûts) des patients avec les options «2INTI+NVP (A)», «2INTI+EFV (B)» et «2INTI+IP/r (C)».....	211
4.28. Courbes des <i>rewards</i> cumulés (utilités) des patients avec les options «2INTI+NVP (A)», «2INTI+EFV (B)» et «2INTI+IP/r (C)».....	212

Liste des tableaux

1.1. Classification clinique CDC (1993).....	32
1.2. Classification de la maladie à VIH (stades cliniques OMS).....	33
1.3. Protocole d'éligibilité au traitement ARV en Côte d'Ivoire.....	33
1.4. Recommandations détaillées pour passer à un schéma thérapeutique de deuxième intention chez l'adulte et l'adolescent	36
1.5. Autres remarques sur des associations.....	37
1.6. Fréquence minimum recommandée des tests de laboratoires pour le suivi biologique en situation de ressources limitées.....	42
1.7. Définition de l'échec thérapeutique en fonction de critères cliniques, selon le nombre de CD4 et les critères virologiques chez les patients recevant un schéma thérapeutique de première intention.....	43
1.8. Mesure de l'observance	44
1.9. Qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge du VIH.....	49
1.10. Caractéristiques de l'évaluation en santé	61
1.11. Regroupement des dépenses en fonction du point de vue adopté.....	67
1.12. Principales formules des deux méthodes de calcul des probabilités de transition.....	80
2.1. Caractéristiques de base des patients.....	91
2.2. Caractéristiques de base des patients selon les classes.....	96
2.3. Caractéristiques de suivi du traitement.....	97
2.4. Caractéristiques de base des patients.....	102
2.5. Caractéristiques de base des patients sous névirapine selon les classes par catégorie de CD4 base.....	108
2.6. Caractéristiques de suivi du traitement des patients sous névirapine selon les classes par catégorie de CD4 base.....	109
2.7. Caractéristiques de base des deux groupes de patients.....	115
2.8. Caractéristiques de base des patients très immunodéprimés selon les classes par groupe de traitement.....	121
2.9. Caractéristiques de suivi du traitement des patients très immunodéprimés selon les	

classes par groupe de traitement.....	122
2.10. Caractéristiques de base des patients.....	125
2.11. Caractéristiques de base des classes selon la catégorie clinique.....	130
2.12. Caractéristiques de suivi du traitement des classes selon la catégorie clinique.....	131
3.1. Codes, valeurs et expression des modalités de la variable expliquée.....	151
3.2. Codes, valeurs et expression des modalités des variables explicatives.....	152
3.3. Caractéristiques générales de base.....	153
3.4. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses Ep0 et Ep1 par rapport à la réponse Ep2 à M6.....	155
3.5. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses Ep0 et Ep1 par rapport à la réponse Ep2 à M6.....	155
3.6. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses EP0 et Ep1 par rapport à la réponse Ep2 à M12.....	156
3.7. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses Ep0 et Ep1 par rapport à la réponse Ep2 à M12.....	157
3.8. Odds ratio représentant les risques relatifs des réponses Ep0 et Ep2 par rapport à la réponse Ep1 à M18.....	158
3.9: effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses Ep0 et Ep2 par rapport à la réponse Ep1 à M18.....	158
3.10. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses Ep0 et Ep2 par rapport à la réponse Ep1 à M24.....	159
3.11. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses Ep0 et Ep2 par rapport à la réponse Ep1 à M24.....	160
4.1. Données de sources diverses pour les probabilités de transition.....	183
4.2. Items et valeurs de différents coûts colligés.....	196
4.3. Incidence mensuelle moyenne des IOs selon le taux de CD4.....	197
4.4. Coût moyen mensuel des IOs déterminé à partir de leur incidence mensuelle selon le taux de taux de CD4.....	197
4.5. Autres coûts valorisés en dehors des ARV selon l'état clinique et le taux de CD4.....	198
4.6. Coûts des TAR et autres coûts au cours du traitement.....	199
4.7. Coûts globaux en absence et en présence de TAR.....	199
4.8. Principaux résultats des différentes simulations dans l'évaluation du TAR standard de première ligne.....	206
4.9. Récapitulatif des ICER par comparaison du « TAR standard de première ligne » à l'«absence de TAR».....	207
4.10. Principaux résultats des différentes simulations dans l'évaluation des régimes ARV de première ligne.....	213
4.11. Récapitulatif des ICER par comparaison de «2INTI+EFV» et « 2INTI+IPr » à «2INTI+NVP ».....	214

Introduction générale

Les premiers cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été diagnostiqués au début des années 1980 [CDC 1981]. En 1983, l'équipe du Professeur Montagnier (Institut Pasteur, Paris) parvient à isoler un rétrovirus à partir de ganglions d'un patient présentant une lymphadénopathie [Barre-Sinoussi 1983]. Il est dénommé LAV (lymphadenopathy-associated virus) et ses caractéristiques se révèlent être proches de celles du HTLV (Human T cell Lymphotropic Virus) découvert en 1980 par le Professeur Gallo (Etats-Unis) [Poiesz 1980]. Ce dernier isole un autre virus de ce type en 1983 à partir des lymphocytes d'un patient sidéen, le HTLV de type III [Gallo 1984]. Tous les tests confirmèrent l'association systématique de ces virus avec le sida [Mildvan 1982, Sarngadharan 1984]. En 1984 on met en évidence l'activité antirétrovirale de la zidovudine (AZT). En 1985, on isole un deuxième virus à partir d'un patient originaire de l'Afrique de l'Ouest, le LAV-2 (futur VIH-2); cette année allait aussi permettre la commercialisation d'un test de dépistage de la maladie du LAV-1. La période de 1986 à 1996 est marquée par la mobilisation croissante des pouvoirs publics pour lutter contre la pandémie (dépistage de l'infection, prévention de la contamination, création de structures spécifiques) mais également par une inquiétude croissante face à l'absence de traitements réellement efficaces et l'importance de la pandémie. En 1986, la communauté scientifique adopte le nom de VIH (virus d'immunodéficience humaine). En 1994, on combine deux médicaments: le lamuvidine (3TC) et la zidovudine (AZT) qui se révèlent plus efficaces que la prise d'un seul médicament. Un essai thérapeutique franco-américain démontre que la transmission du virus de la mère au fœtus est réduite avec l'utilisation de l'AZT. En 1996, on parle désormais de la trithérapie, soit de la combinaison de trois médicaments; l'efficacité est démontrée. On parle alors de traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA ou HAART pour Highly Active Antiretroviral Therapy). En 2000, la première discussion a lieu au Conseil de Sécurité des Nations Unies au sujet du VIH/sida. L'Afrique subsaharienne devient le continent le plus durement touché par l'épidémie. Il apparaît désormais un autre versant de l'épidémie, celui des pays en voie de développement et particulièrement de l'Afrique. Bien que n'hébergeant que 10% de la population mondiale, l'Afrique compte 63% des PVVIH (patients vivant avec le VIH) en 2007 [ONUSIDA 2007]. Cette région reste l'épicentre mondial de la pandémie de sida. Bien que les taux de prévalence du VIH se soient stabilisés dans cette région, le nombre réel de personnes infectées continue d'augmenter en raison de plusieurs facteurs dont la croissance démographique. La Côte d'Ivoire est l'un des pays les plus touchés par l'épidémie du VIH/sida même si les signes de recul de la prévalence du VIH s'y manifestent. En 2007, le

rapport ONUSIDA fait état d'une prévalence du VIH dans la population générale estimée à 3,9% en Côte d'Ivoire. Le pays compte 424 260 PVVIH (patients vivant avec le VIH); 46 600 décès dus au sida et 420 943 orphelins dus au sida [ONUSIDA 2007]. Elle touche la tranche d'âge de la population la plus active (15-49 ans) et affecte tous les secteurs de l'activité socio-économique dans la plupart des pays africains, y compris bien sûr la Côte d'Ivoire [MLS 2008]. L'épidémie du VIH/sida, en tant que problème de santé publique, constitue également un problème de développement et un enjeu économique majeur pour l'amélioration de l'accessibilité des patients aux médicaments dans ces pays à ressources limitées. Le financement de la lutte contre le sida en Côte d'Ivoire est essentiellement soutenu par des appuis extérieurs (les partenaires bilatéraux et multilatéraux) qui, à eux seuls, ont dépensé plus de 30,5 milliards de FCFA sur la période 2005-2007, soit 85,15% de l'ensemble des montants effectivement dépensés sur la période. La contribution de l'Etat de Côte d'Ivoire (toutes sources publiques confondues) se situe à 5,1 milliards soit 14,4 1% des dépenses de la période, se positionnant comme la troisième plus importante source de financement de la lutte contre le sida en Côte d'Ivoire. L'axe «soins et traitement» est la catégorie la plus importante dans la hiérarchie de dépenses de lutte contre le sida (50% des dépenses effectuées) [MLS 2008]. Des coûts énormes supportés par les partenaires internationaux et par l'état de Côte d'Ivoire sont donc associés aux soins et au traitement liés au VIH/sida. Le Plan Stratégique National 2006-2010 a ouvert, sans nul doute, de nouvelles perspectives pour la lutte contre le sida mais a occulté involontairement la recherche pragmatique d'efficience qui s'avère inévitable dans sa prise en charge. Optimiser un traitement antirétroviral nécessite de prendre en compte les trois facteurs étroitement liés que sont l'efficacité, l'observance et la tolérance. Mais de plus en plus dans l'évaluation du médicament s'ajoute à la perspective de rationalité pharmacologique, celle de la rationalité économique [Béresniak 1996]. En effet les exigences liées au médicament se sont d'abord focalisées autour de l'efficacité, l'innocuité et la qualité puis un objectif important de rationalité économique s'est introduit parmi ces critères. La notion d'efficience s'impose alors aux yeux des acteurs du marché pharmaceutique, des cliniciens, des thérapeutes et des décideurs de programmes ou de systèmes de santé: l'efficience d'un traitement étant sa capacité à apporter un bénéfice thérapeutique en pratique médicale courante pour un coût acceptable. Les ressources allouées à la prise en charge doivent effectivement être utilisées de façon à obtenir le maximum de résultats, en termes d'amélioration de l'état de santé et de bien-être des populations infectées par le VIH. La recherche de l'efficience du traitement antirétroviral dans les pays en développement doit être une priorité avec la réduction des ressources et le nombre toujours important de patients à

traiter. Un objectif d'efficience passe par l'évaluation d'un certain nombre d'objectifs d'efficacités virologique, immunologique et clinique obtenus par l'utilisation des traitements antirétroviraux, ainsi que la recherche de facteurs limitants et délétères de la réponse antirétrovirale en pratique courante. Mais, un objectif d'efficience ne peut se limiter à ces seuls objectifs; il doit également mesurer plus largement l'impact sur la prise en charge globale des personnes infectées, et sur l'amélioration de leur survie et de leur qualité de vie qui peut en découler, et de mettre ces gains individuels et collectifs en relation avec les efforts (les ressources financières, matérielles et humaines consommées) consentis pour y parvenir. L'efficience du traitement signifierait pour tout patient vivant avec le VIH/sida une prise en charge équitable, efficace et de qualité mais aussi une meilleure allocation de ressources pour le système national de santé car il existe encore d'autres priorités sanitaires dans les pays à ressources limitées. L'infection au VIH/sida et sa thérapeutique demeurent toujours un champ important de la recherche clinique tant les objectifs de prévention et de guérison sont loin d'être atteints 30 ans après l'apparition des premiers cas dans le monde. La connaissance approfondie d'une pathologie et de son traitement contribue en recherche clinique à l'optimisation du suivi thérapeutique. La découverte de plusieurs types d'antirétroviraux et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des malades a permis d'améliorer de manière notable les conditions de vie des personnes infectées. Les antirétroviraux (ARV) qui existent permettent de faire baisser la charge virale chez le malade afin de ralentir la déplétion du système immunitaire, et l'éradication du virus de l'organisme reste encore impossible. Les chercheurs travaillent toujours à la mise au point de nouvelles classes d'antirétroviraux. Il s'agit notamment de composés qui empêchent le virus de pénétrer dans les cellules [Este 2007] ou qui bloquent l'enzyme intégrase qui joue un rôle dans la multiplication du VIH [Grinsztejn 2007]. Cependant, malgré ces nombreuses avancées scientifiques dues notamment au génie chimique, au génie génétique et au biomédical, l'infection VIH/sida reste encore un verrou scientifique majeur. L'infection au VIH/sida pose aux praticiens de nombreux problèmes thérapeutiques. Le maintien, durant des années, de la charge virale à un niveau très bas (souvent en dessous du seuil de détectabilité) n'est donc pas synonyme d'éradication du virus. Ces ARV, en plus de leurs coûts élevés sont des traitements très lourds pour le malade compte tenu de leurs effets secondaires sévères et souvent irréversibles [Yeni 2008]. Les traitements antirétroviraux prescrits à vie engendrent également des difficultés d'observance. les mutations très fréquentes du virus empêchent la mise en place d'une réponse immunitaire acquise efficace, et continuent de rendre inéluctable la progression de la maladie. L'évaluation des traitements antiretroviraux pose également de nombreux problèmes

méthodologiques imparfaitement résolus par les essais thérapeutiques classiques (données manquantes, analyse conjointe de plusieurs réponses, résultats à long terme....). Face à ces difficultés, on assiste donc depuis quelques années (depuis le milieu des années 90) à l'apparition de nouvelles approches scientifiques dans la lutte contre le VIH et dans sa prise en charge. Ces approches scientifiques sont généralement regroupées sous le vocable modélisation. Un modèle est une représentation simplifiée, raisonnée et formalisée d'un phénomène réel que l'on cherche à analyser [CES 2003]. Les modèles sont utilisés pour rendre compte de situations trop complexes pour être appréhendés directement et en cas d'information imparfaite. Ils agissent en réduisant les situations à leurs déterminations essentielles et en isolant ces dernières des multiples influences secondaires qu'elles peuvent subir dans la réalité. L'étape de modélisation en recherche clinique reste fondamentale car elle permet de résumer par des modèles mathématiques la situation et tente d'y apporter une réponse rigoureuse, statistiquement significative, pouvant garantir l'efficacité du traitement antirétroviral dans un pays à ressources limitées. Ces approches, essentiellement biomathématiques, allient à la fois des outils du biomédical à des outils mathématiques. Dès les premières années d'instauration des traitements antirétroviraux, plusieurs modèles de leurs effets ont été développés, afin de prédire le rôle des phénomènes de mutation et de résistance sur la dynamique du virus sous traitement [McLean 1991, McLean 1992, Frost 1994], de tester les stratégies de traitement [Kirschner 1996, Wein 1997] ou de chercher à expliquer la décroissance de la charge virale plasmatique observée chez des patients recevant une thérapie antirétrovirale [Bonhoeffer 1997]. Depuis lors de nombreuses autres études s'inscrivant dans ce nouveau courant pluridisciplinaire particulièrement en recherche bioclinique et thérapeutique dans le domaine du VIH/sida, ont été menées avec divers types de modèle [18, Nowak 2002, Perelson 1999, Xia 2003, Jeffrey 2003, Zurakowski 2006, Ouattara 2005, Ouattara 2007, De Gruttola 1994]. Bien qu'il existe des modèles qualitatifs, le choix de la quantification et de l'expression mathématique constitue un gage de rigueur. Ces différentes opérations impliquent des choix théoriques, notamment sur la nature de ce qui est essentiel, donc à retenir dans le modèle, et de ce qui ne l'est pas. Tout modèle est une interprétation de la réalité. Il existe de nombreuses techniques de modélisation. Certaines sont à but explicatif, par exemple les modèles statistiques multivariés qui cherchent à relier les variations d'une grandeur à celles de variables « explicatives ». D'autres sont projectifs et cherchent à mesurer les conséquences de décisions alternatives dans un univers incertain mais probabilisable (arbre de décision, processus stochastiques, chaînes de Markov...). Ceci, dans le but de mieux comprendre certaines caractéristiques de l'infection VIH/sida et également de contribuer à

l'instauration de nouvelles approches de thérapeutique optimales (par des outils mathématiques) dans cette pathologie. Cette thèse de pharmacie clinique s'inscrit dans ce nouveau courant pluridisciplinaire.

Nos objectifs sont les suivants.

- Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires des taux de CD4 (modèle de méta-apprentissage des trajectoires d'indicateurs biomédicaux)

La modélisation employée dans cette partie est descriptive. Ce premier objectif nous a permis de mettre en exergue l'intérêt d'une méthode novatrice et originale de modélisation de trajectoires d'indicateurs biomédicaux en réponse à un traitement, en l'occurrence celle de la thérapie antirétrovirale. Et ce, afin d'avoir une interprétation non classique des réponses thérapeutiques pouvant aider à l'optimisation et à la recherche d'un traitement efficace dans un pays à ressources limitées. Cette approche descriptive de notre modèle est appliquée à plusieurs contextes thérapeutiques, immunologiques et cliniques afin de rechercher les déterminants des méta-trajectoires des taux de CD4 en réponse au traitement antirétroviral.

Le taux de CD4 est le principal biomarqueur immunologique utilisé pour évaluer la réponse antirétrovirale. Les facteurs explicatifs du profil des méta-trajectoires (profils-types d'évolution) de taux de CD4 doivent être considérés afin d'optimiser la réponse antirétrovirale. Nous avons utilisé un modèle de taxonomie des trajectoires de taux de CD4 par classification Non-Hiérarchique-Descendante (NHD).

- Modélisation de l'impact quantitatif de facteurs prédictifs sur diverses réponses immunologiques de la thérapie antirétrovirale (modèle explicatif).

Elle nous permettra de déterminer parmi des facteurs prédictifs ceux qui influencent significativement la réponse antirétrovirale et de préciser la relation mathématique entre cette réponse et ces paramètres à différentes périodes de suivi. Cette étude nous permettra également de quantifier l'impact de diverses modalités de ces paramètres sur la réponse antirétrovirale. Nous utiliserons un modèle explicatif à savoir une régression logistique multinomiale.

- Modélisation pharmaco-économique des stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire (modèle projectif de Markov).

Cette étude a pour objectif de mettre en exergue les écueils et les parties méthodologiques sujettes à caution dans une évaluation pharmaco-économique préliminaire par modélisation des stratégies antirétrovirales de première ligne de ce pays. Les questions fondamentales à répondre au cours de cette évaluation est la suivante: le TAR standard de première ligne est-elle efficace quelque soit le taux de CD4 base? Les stratégies antirétrovirales de première

ligne recommandées en Côte d'Ivoire ont-elles une efficacité comparative à plus ou moins long terme? Nous opterons pour une modélisation markovienne.

L'originalité de ce travail réside dans le fait que nos objectifs sont axés sur la problématique de la recherche d'efficacité de la thérapie antirétrovirale par la modélisation dans un contexte de ressources limitées. L'utilisation de méthodes originales et classiques de modélisation pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique en Côte d'Ivoire, présente à plus d'un titre un intérêt indéniable dans la prise en charge de l'infection au VIH/sida. L'utilisation de modèles dans cette étude de pharmacie clinique s'inscrit dans un contexte pluridisciplinaire de mathématiques, de biostatistiques, de pharmaco-épidémiologie et de pharmaco-économie.

Ce rapport de thèse est planifié en 5 parties:

- Dans une première partie, nous rappellerons après une introduction générale, les bases cliniques, biomédicales et pharmacologiques qui sous-tendent la thérapeutique de l'infection VIH/sida. Nous mettrons aussi en exergue la contribution des études de modélisation dans la compréhension de l'infection au VIH/sida et dans l'amélioration de sa prise en charge. Nous y présenterons enfin quelques données principales relatives à l'évaluation pharmaco-économique. Toute cette première partie constituera nos généralités.
- La deuxième partie sera consacrée à une modélisation de la réponse antirétrovirale par taxonomie des trajectoires de taux de CD4.
- La troisième partie de notre thèse sera en rapport avec la modélisation de l'impact quantitatif de facteurs prédictifs sur divers types de réponse antirétrovirale.
- La quatrième partie concernera l'utilisation d'un modèle pharmaco-économique pour une évaluation préliminaire de l'efficacité des stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire.
- Enfin, la dernière partie sera consacrée aux conclusions de cette étude ainsi qu'aux problèmes ouverts et perspectives qui en découlent.

1. Généralités

1.1. Pharmacologie et thérapeutique antirétrovirale

1.1.1. Médicaments antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en cinq classes pharmacologiques. Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont souvent proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique de la molécule et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux.

1.1.1.1. Le VIH et son cycle replicatif

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus extrêmement variables et sont classés en deux types : VIH-1 et VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (*major*), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O). Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du Sida [Geretti 2006]. Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus, c'est-à-dire qu'il possède un génome composé d'ARN et non d'ADN comme c'est le cas pour la plupart des organismes cellulaires vivants.

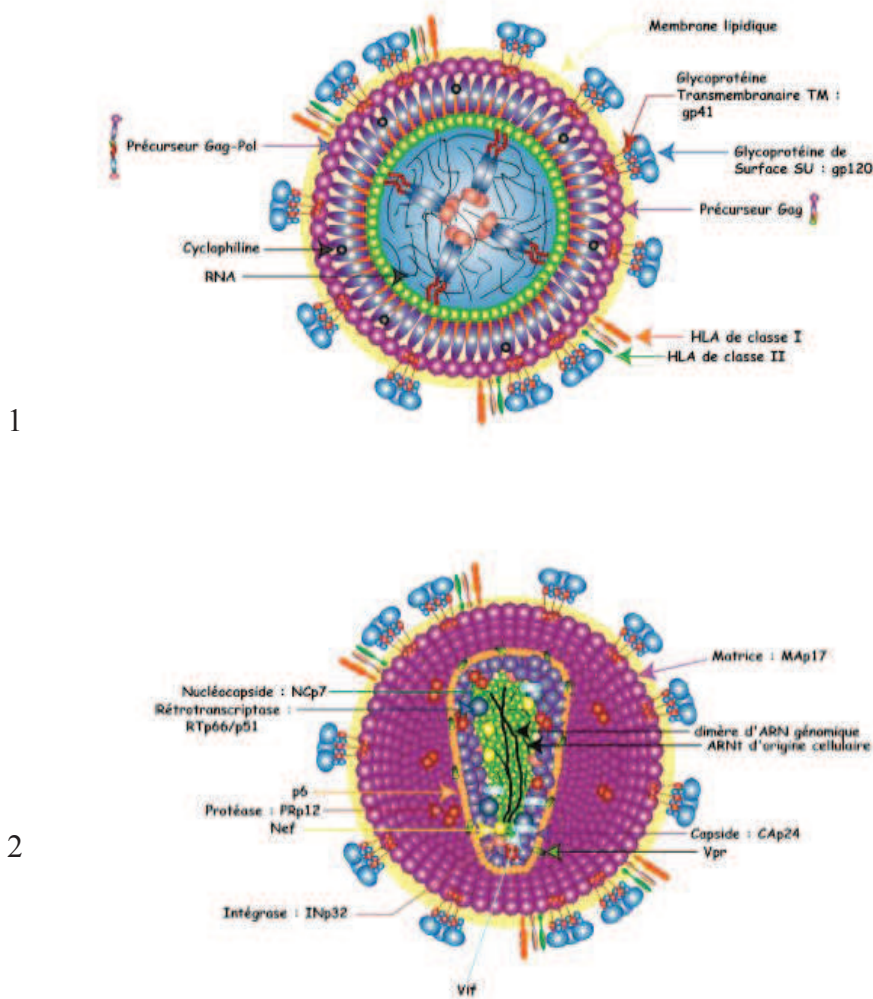


Figure 1.1. Structure de la forme immature (1) et de la particule virale infectieuse (2) du VIH-1[Didierjean 2005]

Pour se répliquer, le VIH doit donc rétro-transcrire son ARN en ADN viral. Ce processus de réplication se fera essentiellement par le biais des cellules du système immunitaire (en particulier les lymphocytes T CD4). Le principal mode de transmission du VIH en Côte d'Ivoire est hétérosexuel chez les adultes; la plupart des enfants infectés par le VIH l'acquièrent par transmission verticale au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Bien que les infections par le VIH-1 et le VIH-2 coexistent dans ce pays, et que certaines personnes présentent une double réactivité au VIH-1 et au VIH-2, c'est l'infection par le VIH-1 qui est de loin la plus fréquente. La réplication se déroule en plusieurs étapes allant de la reconnaissance des récepteurs, de la fusion des membranes cellulaires et virales, au bourgeonnement d'une nouvelle particule et sa maturation [Maurice 2001]. Elle a lieu dans de nombreux tissus (cerveau, intestin, ganglions lymphatiques et thymus) et les liquides

biologiques en particulier le sang. Le cycle réplcatif du VIH peut se décomposer en deux phases [Didierjean 2005]:

- Une première phase, pré-intégrative, qui correspond aux étapes de fixation et d'entrée du virus dans la cellule hôte, à sa décapsidation suivie de la rétrotranscription de l'ARN viral en un ADN proviral qui sera transporté dans le noyau afin d'être intégré dans le génome de la cellule hôte. Le processus d'entrée du VIH peut être divisé en 3 étapes principales:

- la première étape correspond à la liaison de la gp120 au récepteur CD4 qui entraîne un changement conformationnel dans la structure de la gp120 (figure 4).
- la deuxième étape est la liaison au co-récepteur. Le complexe gp120-CD4 interagit avec le récepteur de chimiokine CCR5 ou CXCR4. On note également la fixation de la gp41 sur la membrane cellulaire.
- la dernière étape est appelée pénétration dans la cellule. L'enveloppe du VIH fusionne avec la membrane cellulaire grâce à une modification structurale et un arrimage de la protéine d'enveloppe gp41. Un phénomène de fusion-lyse crée alors un trou ou pore dans la membrane de la cellule cible permettant ainsi à la capside virale et à son contenu de pénétrer la cellule hôte.

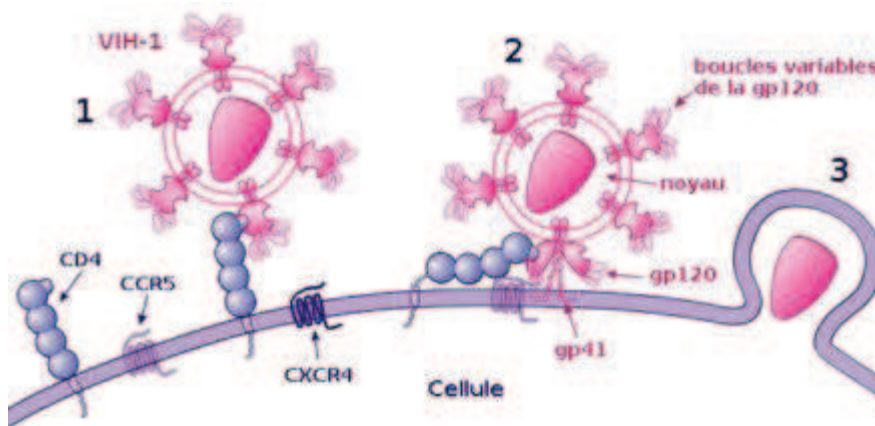


Figure 1.2. Processus d'attachement et de fusion du VIH

[Fixation de la gp120 au récepteur CD4 (1); fixation d'une boucle variable de la gp120 au co-récepteur et fixation de la gp41 sur la membrane cellulaire (2); pénétration dans la cellule (3)]

[National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2010]

- Une phase post-intégrative comprenant la transcription du provirus intégré, la traduction des protéines virales, l'assemblage, le bourgeonnement et la maturation des virions. Globalement ce cycle de réplication est donc composé de 7 étapes [Ouattara 2006]:

- la phase d'attachement. Le virus, grâce à la protéine gp120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle;

- la phase de fusion et de pénétration. La protéine gp41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée;
- la phase de transcription inverse de l'ARN viral. Cet ARN viral est rétrotranscrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme (la transcriptase inverse);
- la phase d'intégration de l'ADN viral. L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme (l'intégrase). Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.
- la phase de traduction. Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales;
- la phase de clivage et d'assemblage des protéines virales. Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions. Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme (la protéase);
- la phase de libération des nouveaux virions. Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

Les cellules T CD4 ne sont pas les seules cibles du virus. Les cellules folliculaires dendritiques des ganglions, les macrophages et même certaines cellules cérébrales sont aussi des cibles qui peuvent constituer des réservoirs potentiels de virus. Ces cellules portent sur leurs membranes la protéine CD4. Le VIH, de par ce mode de réplication, est responsable de la lyse des cellules CD4. Ceci conduit le malade vers une immunodépression sévère (due à la baisse du taux de CD4).

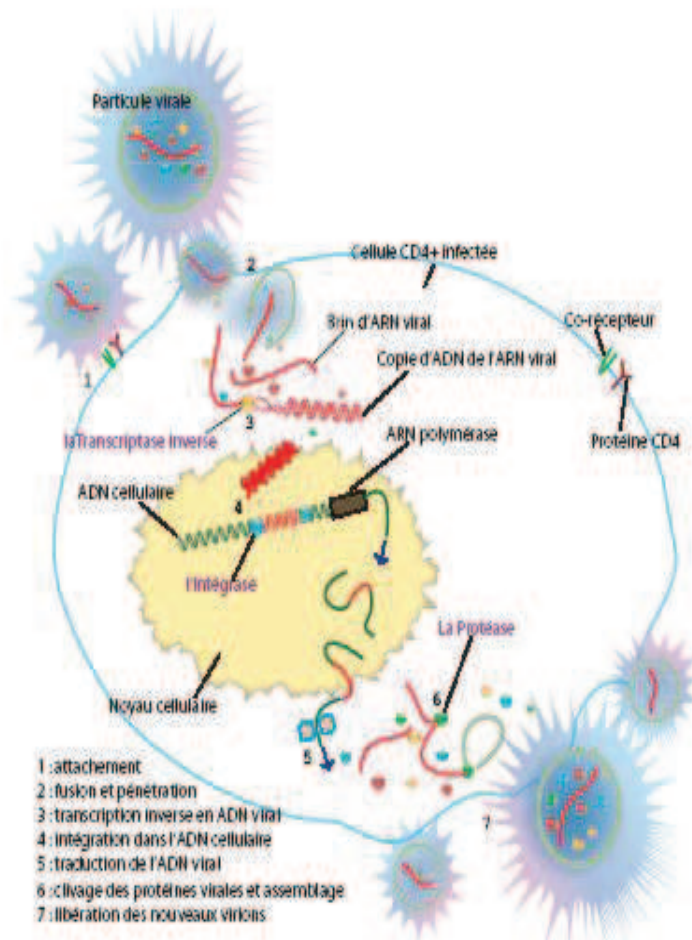


Figure 1.3. Cycle de vie du VIH dans l'organisme. Cas particulier de l'infection d'une cellule T CD4 [Ouattara 2006]

1.1.1.2. Mécanismes d'action des antirétroviraux

La connaissance du cycle de réplication du VIH permet de mettre en évidence les sites d'action actuels et potentiels des substances antirétrovirales. Les traitements antiviraux actuellement disponibles combinent des inhibiteurs de la rétrotranscriptase ainsi que des inhibiteurs de la protéase. Ils peuvent être associés à un inhibiteur de la fusion des membranes virale et cellulaire qui se produit lors de l'infection virale. Cependant, des mutations de résistance apparaissent rapidement et il est nécessaire de trouver des stratégies d'inhibition complémentaires. De nombreuses molécules ciblant d'autres étapes du cycle réplcatif sont également l'objet de recherche. Il s'agit d'inhibiteurs de l'intégrase virale, d'antagonistes des corécepteurs viraux, d'agents éjecteurs des ions Zn^{2+} présents au niveau des doigts de zinc de la NC (protéine de la NucléoCapside), ou encore d'inhibiteurs de la transactivation de la transcription virale [De Clercq 2004].

1.1.1.2.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse [Didierjean 2005]

Ces inhibiteurs agissent en bloquant l'activité de la transcriptase inverse.

-Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les INTI sont des analogues structuraux des nucléosides naturels. Ils sont constitués de base pyrimidine ou purine associée à une entité sucre (le ribose). Il s'agit de : Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC), Stavudine (D4T), Abacavir (ABC), Didanosine (ddI), Emtricitabine (FTC) et le Ténofovir (TDF) qui est un inhibiteur nucléotidique. Les INTI sont administrés sous forme de prodrogues non-phosphorylées, à l'exception du ténofovir qui est monophosphorylé et qui est le seul analogue de nucléotide antirétroviral commercialisé. Une fois à l'intérieur des cellules, les INTI sont phosphorylés en nucléotides tri-phosphates par des kinases cellulaires. En outre, le ddI et l'ABC doivent subir une étape d'activation cellulaire afin d'être respectivement transformés en 2', 3'-didéoxyadénosine 5'-monophosphate (ddAMP) [Johnson 1989] et en carbovir monophosphate (CBVMP) [Ray 2002]. La première étape de phosphorylation est généralement limitante, excepté dans le cas de l'AZT où l'étape de phosphorylation du nucléoside monophosphate est la plus lente [Lavie 1997a, Lavie 1997b]. Ils doivent donc être triphosphorylés par des enzymes cellulaires avant d'être actifs. Sous cette forme triphosphate, ils inhibent l'action de la transcriptase reverse par inhibition de l'élongation de l'ADN viral en se substituant aux nucléotides normaux. Les INTI rentrent en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière. Ils bloquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral et donc la réplication. Les INTI agissent comme des leurres en imitant les blocs de construction naturels de l'ADN. Lors de la construction d'une nouvelle chaîne d'ADN viral, l'enzyme transcriptase inverse se lie aux INTI au lieu de se lier aux blocs de construction naturels. Comme la structure des INTI ne permet pas l'attachement au bloc de construction d'ADN suivant, l'élongation de la chaîne d'ADN est interrompue.

-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [Didierjean 2005]

Ce sont des inhibiteurs non compétitifs, qui n'ont pas besoin d'être transformés pour être actifs dans la cellule et qui agissent spécifiquement sur le VIH-1 (et non sur le VIH-2) [Dormont 1994]. Au cours de leur mécanisme d'action, ils se lient directement à la transcriptase inverse à proximité du site actif, entraînant ainsi un effet allostérique qui rend l'enzyme inactive. En tant que inhibiteurs allostériques non compétitifs [39], ils ne modifient pas l'affinité de la RT pour les dNTPs (2'-désoxyribonucléotide 5'-triphosphate) et pour les acides nucléiques. La fixation d'un INNTI, hors du site catalytique polymérase, induit un changement conformationnel de la transcriptase inverse conduisant au déplacement des résidus

aspartates catalytiques [Spence 1995, Esnouf 1995]. Ce type d'inhibiteur bloque l'étape chimique de la polymérisation [Rittinger 1995]. Au lieu d'entrer en compétition avec les blocs de construction naturels d'ADN comme le font les INTI, les INNTI se lient donc à l'enzyme transcriptase inverse, empêchant ainsi la conversion de l'ARN viral en ADN proviral. Parmi les inhibiteurs de type INNTI, on peut citer: la Névirapine (NVP), l'Efavirenz (EFV), la Délavirdine (DLV) et Etravirine (ETR).

1.1.1.2.2. Inhibiteurs de la protéase (IP)

Les inhibiteurs de la protéase agissent en perturbant le processus de maturation des nouveaux virions. Les nouveaux virions ainsi formés sont donc défectueux et incapables d'infecter de nouvelles cellules. En effet, les inhibiteurs de la protéase virale empêchent le clivage des précurseurs Gag (group-specific antigen) et Gag-Pol (pol: polymérase) en protéines structurales et enzymatiques. La première génération d'inhibiteurs de protéase partage les mêmes déterminants structuraux: une liaison hydroxy-éthylène non-clivable mimant les liaisons peptidiques reconnues et clivées par la protéase virale [Molla 1998]. Les différentes structures des IP ont été obtenues suite à des études de modélisation rationnelle, basées sur la connaissance de la structure tridimensionnelle de la protéase du VIH et de ses sites de clivage [Flexner 1998]. Deux sous groupes se distinguent dans cette famille:

- les inhibiteurs symétriques de la protéase qui exercent leur activité en se fixant sur la protéase dans le but d'empêcher la formation de la double symétrie de l'enzyme. Par cette action, la protéase devient inactive et ne peut plus exercer sa fonction;
- les inhibiteurs du clivage de la liaison phénylalanine-proline (Phe-Pro) qui exercent quant à eux, leur activité en se fixant au niveau du site de liaison Phe-Pro du substrat propice à la protéase, empêchant ainsi le clivage des précurseurs protéiques à partir de la polyprotéine gag-pol. Une telle action d'inhibition conduit à la libération de particules virales immatures et non infectieuses. Plusieurs inhibiteurs appartiennent à cette classe et sont approuvés par la FDA: le Ritonavir (RTV ou r), le Saquinavir (SQV), le Nelfinavir (NFV), l'Indinavir, l'Amprenavir (APV), le Lopinavir (LPV), Atazanavir (ATV), Tipranavir (TPV), Darunavir (DRV). L'association d'un inhibiteur du métabolisme du cytochrome P450 aux IP permet d'augmenter leur biodisponibilité systémique, en réduisant l'effet de premier passage et de clairance rénale. Cependant, l'augmentation de résistances croisées entre ces inhibiteurs nécessite l'obtention de molécules non peptidomimétiques et/ou présentant un large spectre d'action contre les protéases résistantes. Un sulfonamide, le tipranavir [Ho 1997], ainsi que l'atazanavir [Colonna 2003], un analogue d'aza-dipeptide, sont des composés répondant à ces critères.

1.1.1.2.3. Les inhibiteurs d'entrée [Didierjean 2005]

-Les inhibiteurs d'attachement

- **Les inhibiteurs d'adsorption virale**

Les inhibiteurs d'adsorption virale sont des composés d'une grande variété de molécules poly-anioniques. Tous ces composés, synthétiques ou naturels exercent leur activité antivirale en masquant les sites nécessaires à l'attachement du virus à la surface cellulaire [Moulard 2000]. Leur principale utilisation envisagée est sous forme de virucides/microbicides.

- **Inhibiteurs des co-récepteurs**

Les inhibiteurs des co-récepteurs sont des inhibiteurs d'entrée, plus précisément des inhibiteurs d'attachement. Leur fixation dans la région transmembranaire induit une modification conformationnelle du co-récepteur CCR5 empêchant la fixation de la gp120. Suite à l'interaction gp120/CD4, les particules virales doivent interagir avec le corécepteur CCR5 ou CXCR4 pour pouvoir entrer dans la cellule hôte. Il est possible d'utiliser des molécules antagonistes de ces corécepteurs afin d'inhiber cette étape [Hartley 2004]. Cette possibilité provient de l'observation que les ligands naturels de ces corécepteurs, inhibent respectivement l'entrée des virus T et M-tropiques [Luster 1998]. Plusieurs molécules sont concernées par ce mécanisme [Rachline 2003]: Maraviroc, Vicriviroc.

-Les inhibiteurs de fusion [Didierjean 2005]

Le virus entre dans la cellule en deux étapes, il y a fixation puis fusion des membranes pour le passage du matériel génétique. Ceci est possible grâce à des protéines de surface: gp120 et gp41 (appartenant au virus) et aux récepteurs CD4 et corécepteurs CXCR4-CCR5 (qui sont naturellement sur les lymphocytes T). L'Enfuvirtide [Greenberg 2004], composé peptidique agit au niveau de la gp120-gp41 comme faux substrat inhibant ainsi la fusion du VIH à la cellule hôte mais le virus reste fixé sur la cellule [Rachline 2003].

1.1.1.2.4. Inhibiteurs de l'intégrase

L'intégrase est une enzyme qui est nécessaire au virus pour intégrer son ADN pro-viral dans le chromosome de la cellule hôte. Cette enzyme est l'une des trois enzymes clés du cycle rétroviral et la mise au point d'inhibiteurs de cette enzyme pourrait éviter l'infection chronique au VIH, liée à l'intégration de l'ADN proviral [Johnson 2004]. De plus, en raison de l'absence d'enzyme homologue humaine connue, il serait plus aisé d'obtenir des molécules anti-intégrase de faible toxicité et de haute sélectivité. Le Raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH. Les composés contenant à la fois un groupe acide salicylique et un groupe rhodamine se sont révélés être de puissants inhibiteurs de l'intégrase, démontrant

l'efficacité de l'union entre une approche bioinformatique et biologique [Dayam 2005]. Plusieurs inhibiteurs naturels provenant de champignons ou de microbes ont récemment été étudiés dont l'acide lithospermique de *Salvia miltiorrhiza*, qui inhibe les deux réactions catalysées par l'intégrase du VIH, à des concentrations sous-micromolaires [Abd-Elazem 2002]. La forte activité, la spécificité ainsi que la faible cytotoxicité de ces molécules en font des composés prometteurs.

1.1.1.2.5. Approches vaccinales [Didierjean 2005]

Malgré une soixantaine d'essais cliniques [Garber 2004, Maddon 1986], aucun vaccin préventif ou thérapeutique n'a encore vu le jour. Parallèlement aux vaccins préventifs, il est envisagé une approche thérapeutique originale, la vaccinothérapie. Elle consiste à utiliser des préparations vaccinales afin d'induire et d'amplifier les réponses immunitaires antirétrovirales chez un patient infecté par le VIH. L'objectif est d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale par le système immunitaire. La vaccinothérapie est envisagée en complément des traitements antirétroviraux et pourrait permettre aux patients de bénéficier de périodes d'arrêts prolongés des traitements.

1.1.1.2.6. Microbicides [Didierjean 2005]

En raison de l'augmentation du mode de transmission hétérosexuel du VIH, l'infection se féminise de plus en plus. Une approche visant à contrecarrer l'absence de vaccin et de traitement prophylactique efficace consiste à développer des agents antirétroviraux sous une formulation topique intravaginale et intrarectale. Leur action au niveau des muqueuses doit conduire à inactiver le virus, à empêcher sa fixation [Vermeire 2004], son entrée ou sa réplication. Ils doivent agir sur les étapes se situant avant l'intégration du génome proviral et ceci sans avoir besoin d'activation métabolique cellulaire. Leur action doit être rapide, durable, et appropriée aux conditions physiologiques de la zone d'application. En outre ils doivent pouvoir être utilisés quotidiennement sans être irritants ou toxiques pour les muqueuses. La stabilité de ces molécules dans des climats difficiles, l'aspect général du gel ainsi que les moyens de se le procurer sont des éléments clés du succès de ce type de formulation. L'absence de données relatives à leur toxicité au niveau des muqueuses, à leur potentiel carcinogène ainsi qu'à leur biodisponibilité reste le principal inconvénient à leur utilisation. D'autres inhibiteurs sont en développement et constituent des médicaments antirétroviraux potentiels [De Clercq 2004].

1.1.1.2.7. Les agents ciblant les doigts de zinc de la NC (protéine de nucléocapside) [Didierjean 2005]

Ils seraient capables d'interférer avec des étapes précoces (décapsidation et désassemblage) et

tardives (packaging et assemblage) du cycle réplcatif en éjectant les atomes de zinc présents au niveau des deux doigts de zinc conservés de la NC. Bien qu'ils adoptent une conformation parfaitement adaptable aux doigts de zinc de la NC et qu'ils semblent ne pas affecter ceux des protéines cellulaires, ils ne présentent pas un index de sélectivité important [Huang 1998].

1.1.1.2.8. Inhibiteurs de transcription/transactivation

Plusieurs cibles peuvent être la source d'une inhibition de la transcription du VIH. Il est possible d'obtenir une plus grande spécificité par l'utilisation de molécules qui ciblent la transactivation de la transcription par la protéine tat (protéine transactivatrice) [Daelemans 1999].

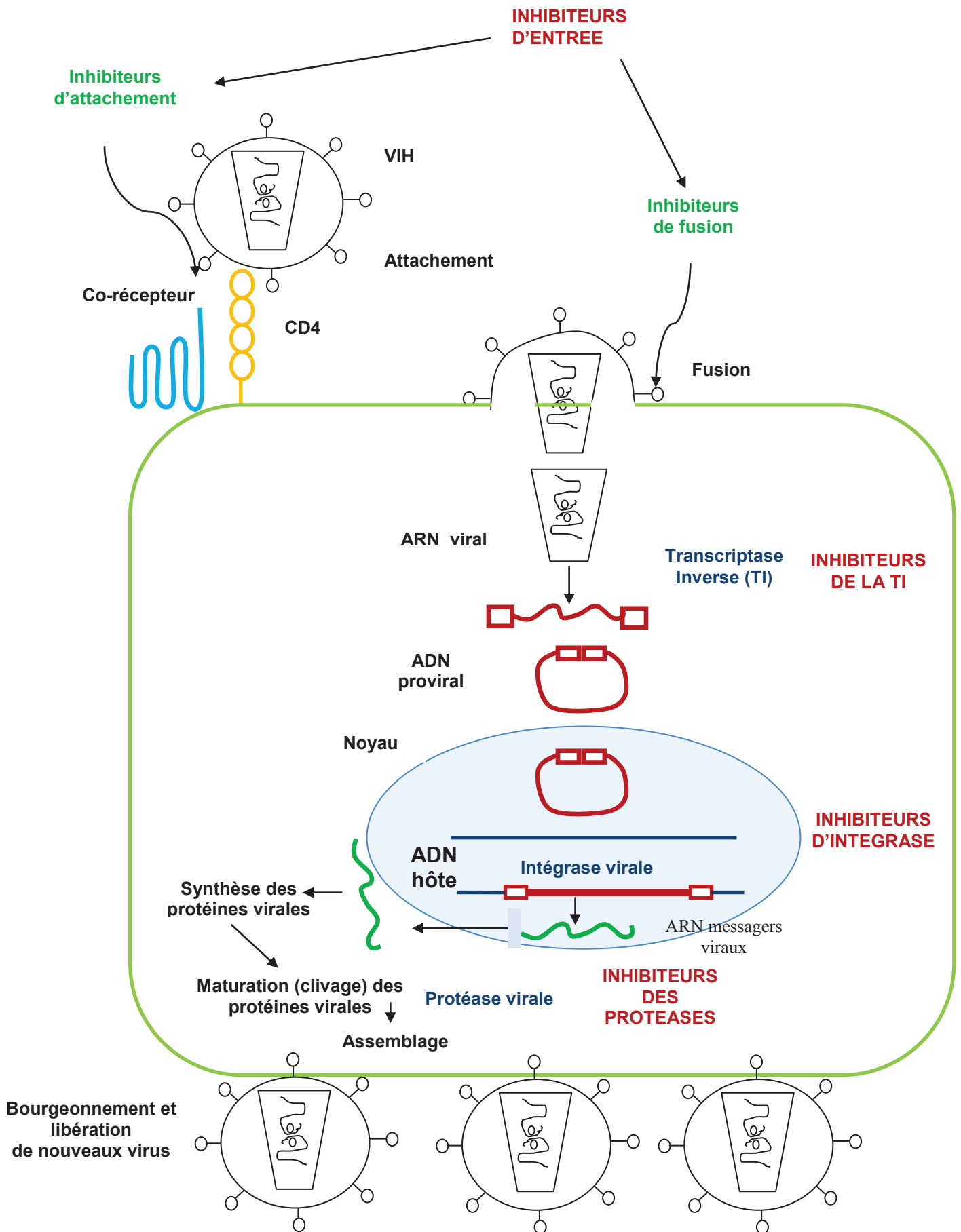


Figure 1.4. Sites d'action des antirétroviraux [illustration personnelle]

1.1.2. Thérapeutique antirétrovirale

1.1.2.1. Objectifs du traitement

En l'absence de moyen d'éradiquer le VIH, l'objectif général des traitements antiviraux est de diminuer la mortalité et la morbidité induite par l'infection (progression vers le sida), à l'aide d'une prévention et/ou d'une restauration du déficit immunitaire. Le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants. Si l'efficacité immunovirologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément:

- la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie;
- la réduction de la transmission mère-enfant du VIH [Yeni 2008].

De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer en elle-même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral [Porco 2004].

1.1.2.2. Critères cliniques et immunologiques d'éligibilité au traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire

Les critères d'éligibilité du traitement antirétroviral constituent des critères composites liés à l'état clinique et l'état immunologique du patient infecté au VIH.

1.1.2.2.1. Rappel de la progression morbide et immunovirologique de l'infection au VIH/sida

L'infection par le VIH est généralement décrite par trois étapes de progression morbide [Coffin 1997]:

- la primo-infection par le VIH, qui est associée à une virémie élevée dans le plasma.

Cette période rétrovirale aiguë favorise la dissémination du virus dans l'ensemble de l'organisme puis la réponse immunitaire se développe permettant la diminution du taux de virus plasmatique. Les signes cliniques de cette phase sont généralement semblables à ceux de la grippe ou de la mononucléose.

- une phase asymptomatique qui intervient après quelques semaines ou quelques mois. Elle est caractérisée par une faible virémie associée à une lente diminution du taux de lymphocytes CD4. L'infection est dite latente et aucune manifestation clinique n'est visible. Cette période d'équilibre entre la production de virus et son élimination peut s'étendre sur plusieurs années.
- une phase symptomatique: Le système de défense immunitaire se détériore progressivement, ce qui autorise le développement d'infections opportunistes. Une forte augmentation de la

réplication virale provoque une diminution rapide du nombre de lymphocytes CD4. La diminution progressive des lymphocytes CD4 provoque un affaiblissement général des défenses de l'organisme qui est à l'origine du Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée (sida). Les effets cytotoxiques directs du VIH, combinés aux infections opportunistes qui se développent, conduisent au décès de la personne infectée.

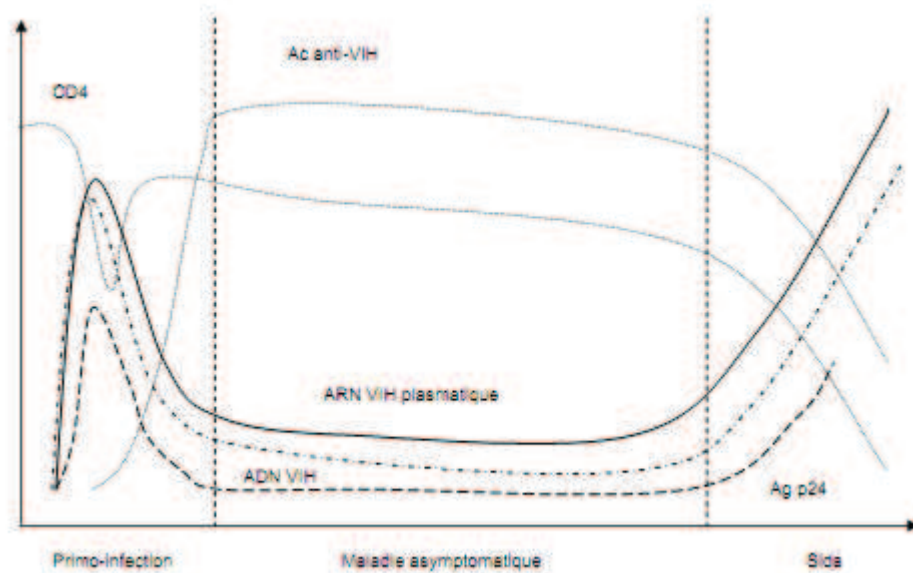


Figure 1.5. Profil d'évolution de l'infection par le VIH [Girard 2007]

Tableau 1.1. Classification clinique CDC (1993) [CDC 1993]

Catégorie A	<p>Un ou plusieurs critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection à VIH asymptomatique • Lymphadénopathie persistante généralisée • Primo-infection symptomatique
Catégorie B	<p>Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatose bacillaire • Candidose oropharyngée • Candidose vaginale persistante, fréquente ou répondant mal au traitement • Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ • Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5) ou diarrhée supérieure à 1 mois • Leucoplasie orale chevelue de la langue • Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome • Purpura thrombocytopénique idiopathique • Listériose • Neuropathie périphérique
Catégorie C	<p>Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies ci-dessous, il est classé définitivement dans la catégorie C :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose trachéale, bronchique, pulmonaire, oesophagienne, extrapulmonaire • Cryptococcose extrapulmonaire • Pneumonie à <i>Peunomocystis carinii</i> • Toxoplasmose cérébrale • Infection à CMV autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire • Rétinite à CMV • Encéphalopathie due au VIH • Infection herpétique, ulcère > 1 mois, ou bronchopulmonaire, oesopahagienne • Infection à <i>Mycobacterim tuberculosis</i> pulmonaire ou extrapulmonaire • Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire • Infection à <i>mycobacterium avium</i> ou <i>kansaii</i>, disséminée ou extrapulmonaire • Pneumopathie bactérienne récurrente • Septicémie à salmonelloses non typhiques récurrente • Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois • Isosporidiose intestinale chronique évoluant depuis plus d'un mois • Leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP • Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire • Histoplasiose disséminée ou extrapulmonaire • Sarcome de Kaposi • Lymphome de Burkitt • Lymphome immunoblastique, lymphome cérébral primaire, cancer invasif du col • Syndrome cachectique dû au VIH

Tableau 1.2. Classification de la maladie à VIH (stades cliniques OMS) [OMS 2008a]

Classifi cation de la maladie VIH	Stade clinique OMS
Asymptomatique	1
Modérée	2
Avancée	3
Sévère	4

1.1.2.2.2. Principaux critères d'éligibilité en Côte d'Ivoire

Les principaux critères d'éligibilité sont les suivants pour les adolescents et les adultes en Côte d'Ivoire [Eholié 2005]:

- patient asymptomatique ayant des lymphocytes CD4 $< 200/\text{mm}^3$.
- patient pauci-symptomatique appartenant à la catégorie B (CDC 1993) avec des lymphocytes CD4 $< 350/\text{mm}^3$. Les patients pauci-symptomatiques sont au stade clinique B (CDC 1993). Il s'agit de patients symptomatiques mais qui ne présentent pas d'événements classant sida c'est-à-dire dont la clinique ne justifie pas de les considérer au stade sida [stade 4 de l'OMS ou stade C (CDC 1993)].
- patient symptomatique appartenant à la catégorie C (CDC 1993) quels que soient les lymphocytes CD4.

Il s'agit de patients détectés tardivement dont l'infection par le VIH est à un stade avancé. Il est parfois nécessaire de traiter en premier lieu une infection opportuniste, puis d'initier ensuite un traitement antirétroviral. Inversement, un traitement ARV sera immédiatement prescrit dans le cas de maladies opportunistes pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique (cryptosporidiose, encéphalite à VIH...). La restauration immunitaire induite doit ensuite contrôler l'infection opportuniste. Les critères de mise sous traitement des patients infectés par VIH2 ou co-infectés par le VIH1 et la VIH2 sont les mêmes que pour l'infection à VIH1.

Tableau 1.3. Protocole d'éligibilité au traitement ARV en Côte d'Ivoire

Taux de lymphocytes/ mm^3	stade clinique CDC		
	A	B	C
≥ 350			Eligible
$[200; 350[$		Eligible	Eligible
< 200	Eligible	Eligible	Eligible

1.1.2.3. Approches thérapeutiques standard de l'infection au VIH/sida

Les associations antirétrovirales s'accompagnent d'une augmentation plus nette et plus durable des CD4 et une diminution de la charge virale plus importante qu'avec la monothérapie. Elles limitent l'émergence de souches virales résistantes. Les multithérapies n'éliminent pas le VIH de l'organisme mais bloquent sa multiplication et ralentissent de façon significative l'évolution de la maladie. La trithérapie est le régime thérapeutique le plus recommandé car elle possède un puissant effet antirétroviral qui inhibe la réplication virale de façon plus prolongée tout en retardant l'émergence de virus résistants. Une multithérapie associant deux INTI avec un INNTI ou un IP est généralement utilisée afin d'obtenir un traitement initial suffisamment puissant. Les quadruples associations avec deux INTI associés à deux antiprotéases sont utilisées lorsque la trithérapie s'avère inefficace.

-Traitement antirétroviral de première intention [OMS 2008a]

L'approche privilégiée utilisant deux INTI/INNTI est basée sur la combinaison de trois médicaments : deux INTI en combinaison avec un INNTI (NVP ou EFV). L'AZT et le TDF constituent des INTI de choix pour être utilisés en combinaison avec le 3TC ou le FTC dans les schémas thérapeutiques standard. Une approche associant trois INTI peut être envisagée (soit trois médicaments de la classe des INTI choisis parmi AZT, d4T, TDF, ABC, 3TC, FTC) comme alternative aux schémas thérapeutiques de première intention quand l'utilisation des différents INNTI disponibles sur place peut entraîner des complications (ex : chez une femme dont le nombre de CD4 se situe entre 250 et 350 cellules/mm³; en cas de co-infection par l'hépatite virale ou la tuberculose, de réaction indésirable grave associée à l'utilisation de la NVP ou de l'EFV, ou d'infection par le VIH-2).

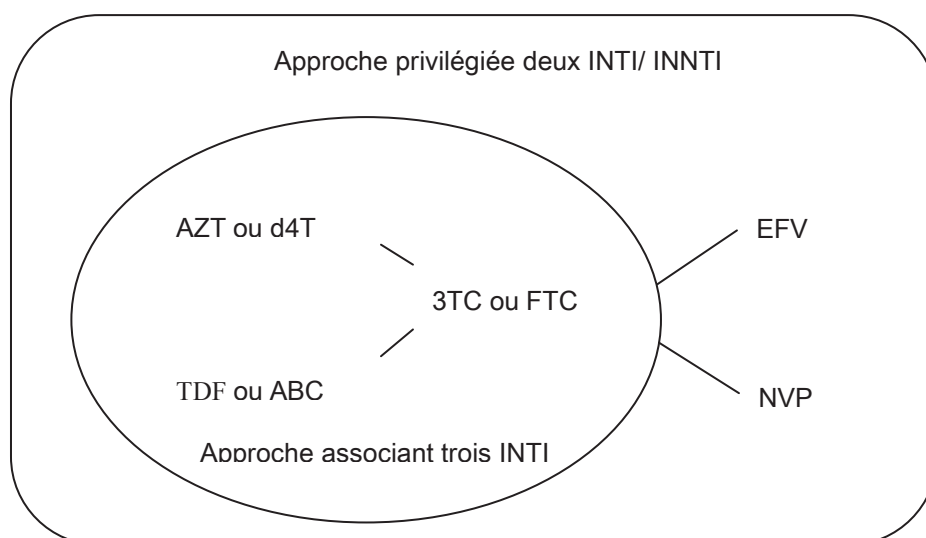


Figure 1.6. Médicaments ARV de première intention chez l'adulte et chez l'adolescent [OMS 2008a]
En Côte d'Ivoire, AZT et TDF sont privilégiés au détriment de d4t et ABC, dans ces recommandations thérapeutiques standard de première intention.

-Traitement antirétroviral de deuxième intention [OMS 2008a]

Les IP potentialisés par le ritonavir (ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r et SQV/r) sont considérés comme les composantes clés des schémas thérapeutiques de deuxième intention. On doit veiller à réserver leur utilisation à ce type de situation. Le LPV/r est le seul IP actuellement disponible sous forme d'association de médicaments en doses fixes; il existe depuis peu sous une nouvelle forme galénique qui ne nécessite pas de conservation au froid. En l'absence de chaîne du froid et si la nouvelle forme galénique de LPV/r n'est pas disponible, le NFV peut être utilisé pour la composante IP; on estime cependant qu'il est moins efficace que les IP potentialisés par le ritonavir. Après l'échec des schémas thérapeutiques de première intention présentés précédemment, même si la résistance au 3TC (\pm AZT) est probable, ces médicaments ont été néanmoins inclus dans la stratégie: le 3TC entretient la présence de la mutation M184V qui peut potentiellement diminuer la capacité de réplication virale et induire un certain degré de sensibilité à l'AZT et au TDF; l'AZT peut prévenir ou retarder la survenue d'une résistance de type K65R. Il faut cependant insister sur le fait que l'efficacité clinique de cette stratégie n'a pas été démontrée dans cette situation.

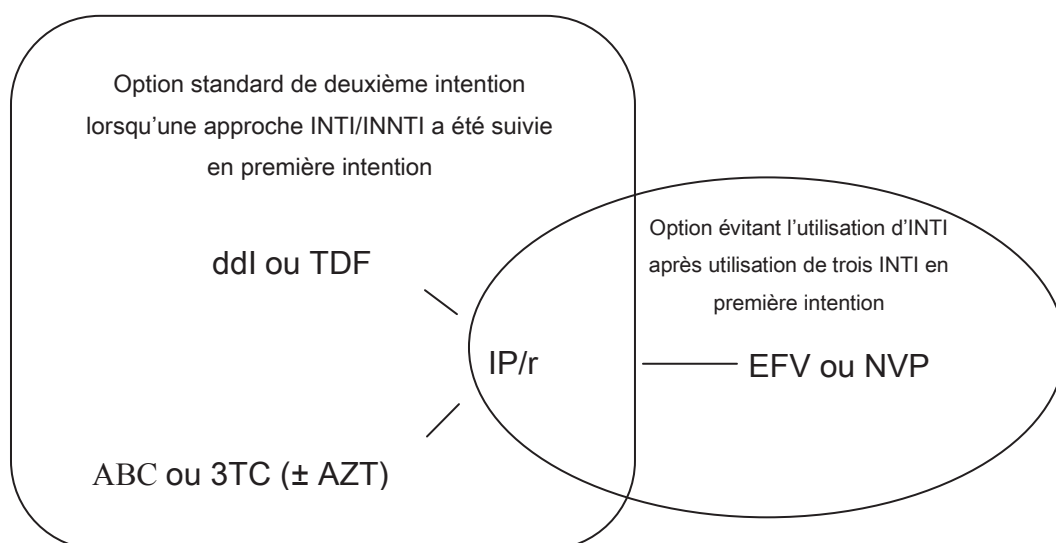


Figure 1.7. Stratégies de deuxième intention à envisager chez l'adulte et l'adolescent en cas d'échec des schémas thérapeutiques de première intention [OMS 2008a]

En Côte d'Ivoire, ABC et ddI sont priligés dans les recommandations thérapeutiques standard de deuxième ligne intention. LPV boosté par le rotonavir est utilisé préférentiellement par rapport aux autres IP/r.

Tableau 1.4. Recommandations détaillées pour passer à un schéma thérapeutique de deuxième intention chez l'adulte et l'adolescent [OMS 2008a]

Schéma thérapeutique de première intention		Schéma thérapeutique de deuxième intention	
		Composante INTI	Composante IP
Stratégie standard	AZT ou d4T + 3TC + NVP ou EFV	ddI + ABC; ou TDF + ABC; ou TDF + 3TC (± AZT)	IP/r
	TDF + 3TC + NVP ou EFV	ddI + ABC ; ou ddI + 3TC (± AZT)	
	ABC + 3TC + NVP ou EFV	ddI + 3TC (± AZT) ; ou TDF + 3TC (± AZT)	
		EFV ou NVP ± ddI	
Stratégie alternative	AZT ou d4T + 3TC + TDF ou ABC		

-Autres remarques sur des associations d'antirétroviraux

Il est à noter que toutes les combinaisons ne sont pas possibles. Certaines d'entre elles, par exemple, ont une efficacité insuffisante, dont de nombreuses associations de 3 INTI [Farthing 2003, Gerstoft 2003, Jemsek 2004], induisent un risque de toxicité grave (association d4T + ddI [Yeni 2008]), sont antagonistes (association AZT + d4T [Yeni 2008]) ou présentent une synergie de toxicité (éfavirenz + névirapine [Van Leth 2004]).

Tableau 1.5. Autres remarques sur des associations [Yeni 2008]

Combinaisons	Remarques
stavudine + didanosine	exposition à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipodystrophie, acidose lactique); elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine.
stavudine + zidovudine	antagonisme
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N(quel(s) que soi(en)t le(s) médicament(s) associé(s)	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfices/risques non favorable

-Traitement antirétroviral et infections par VIH-1 ou par VIH-2

Il est nécessaire de différencier les infections par VIH-1 ou par VIH-2, du fait des différences de pathogénicité des deux virus, de la résistance naturelle du VIH-2 aux INNTI et à d'autres antirétroviraux et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques VIH-2 spécifiques. Les infections par un VIH-1 du groupe M non-B sont sensibles *in vitro* à l'ensemble des antirétroviraux utilisés actuellement, y compris les inhibiteurs de fusion; et semblent répondre au traitement comme les infections par le sous-type B, mais les

résultats de l'analyse comparative entre chacun des sous-types non-B et le sous-type B restent à documenter. Les infections par le VIH-1 du groupe O ne peuvent être traitées par INNTI. Les VIH-1 du groupe O sont le plus souvent naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation Y181C [Descamps 1997]. En Côte d'Ivoire en première ligne les associations 2 INTI+ 1 INNTI suivantes sont recommandées [Bissagnéné 2008]: (AZT ou TDF) + (3TC ou FTC) + (NVP ou EFV). Le choix préférentiel est AZT + 3TC + NVP. En cas d'échec immunologique ou clinique, de résistance confirmée ou d'absence total de tolérance, on emploie le protocole de la deuxième ligne qui est constitué de 2 INTI+ 1 IP/r avec des INTI différents de la première ligne: (ABC ou AZT) + DDI+IP/r. Le choix préférentiel d'IP est le LPV/r. Si AZT a été utilisé en première ligne, il faut donc utiliser TDF. En règle générale, il convient d'utiliser des molécules différentes de la première ligne. Les choix thérapeutiques des infections par le VIH-2 sont moindres que pour l'infection par le VIH-1. Elles ne peuvent être traitées par INNTI, ni par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble également diminuée. La sensibilité naturelle aux saquinavir, lopinavir et darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase sont à privilégier dans les choix thérapeutiques [Damond 2005, Rodes 2006, Desbois 2008, Descamps 2004]. Les infections par le VIH-2 ont une évolution des CD4 sous traitement efficace moindre que celle des infections par le VIH-1, incitant à l'initiation du traitement à un taux de CD4 plus élevé que lors de l'infection par le VIH-1. Les infections par le VIH-2 doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour le VIH-1 (vérification de l'observance, des données pharmacologiques, indication de tests de résistance génotypique pour le choix du traitement de relais). Ces infections sont sensibles aux inhibiteurs d'intégrase. Les traitements recommandés en Côte d'Ivoire pour l'infection chronique à VIH-2 ou VIH 1+2 (VIH *dual*) sont [Bissagnéné 2008]: en première ligne les associations 2INTI + 1IP: (AZT ou TDF) + (3TC ou FTC) + IP/r. Le choix préférentiel est AZT + 3TC + LPV/r. L'association de 3INTI est recommandée si $CD4 > 200/mm^3$ de préférence : AZT + 3TC + (FTC ou TDF).

1.1.2.4. Suivi clinique et paraclinique dans le contexte de ressources limitées

1.1.2.4.1. Évaluation clinique et biologique initiale

Tout patient pour qui un diagnostic d'infection par le VIH a été posé doit faire l'objet d'une évaluation clinique et biologique initiale afin de déterminer le stade de son infection par le VIH et son éligibilité pour le traitement prophylactique par le cotrimoxazole, pour le TAR ou

pour toute autre intervention. En Côte d'Ivoire cette évaluation comprend essentiellement les éléments suivants.

-L'examen physique complet pour apprécier ou rechercher :

- état général du patient, indice de Karnofsky
- constantes hémodynamiques : température, tension artérielle, pouls, tour de bras, de cuisse, de hanche
- données anthropométriques: taille chez l'enfant, poids
- existence d'ictère, de pâleur conjonctivale, des signes de déshydratation, d'infections opportunistes récentes.

-Les traitements en cours

-Un dialogue patient-médecin nécessaire et orienté pour :

- apprécier les capacités du patient pour une observance optimale au traitement.
- expliquer au patient le bénéfice du traitement, les effets indésirables de ce traitement et la signification des termes CD4, charge virale et toute autre chose utile pour son adhésion au traitement.
- expliquer l'intérêt du suivi médical et le respect du calendrier des visites médicales.
- discuter les possibilités pour le patient d'accepter le soutien de l'équipe soignante au sein des groupes d'écoute et d'aide aux patients par le personnel formé.

-Le bilan para-clinique a été limité depuis 2001 à un paquet minimum, vu son coût très élevé par rapport aux conditions de vie des patients dans les pays en développement, et doit dater de moins d'un mois. Il comprend :

- le test sérologique VIH
- le taux de lymphocytes CD4 en nombre absolu ou en pourcentage (chez les enfants)
- l'hémogramme complet à la recherche d'une anémie ($Hb < 7,5g/dl$) contre-indiquant l'AZT, une thrombopénie et une neutropénie qui peuvent être aggravées par certains médicaments.
- la radiographie du thorax à la recherche d'images évocatrices de tuberculose.
- l'Ag Hbs a été ajouté depuis l'atelier de Bassam 2008 sur les stratégies thérapeutiques antirétrovirales en Côte d'Ivoire [Bissagnéné 2008].

1.1.2.4.2. Suivi clinique et biologique sous traitement

Le suivi sous traitement antirétroviral comprend un bilan clinique et un bilan biologique défini par le paquet minimum. Ces bilans comportent un volet de suivi de l'efficacité et un

volet de surveillance de la tolérance. Ils seront modulés dans leur fréquence et leur contenu selon la situation du patient et le contenu du traitement [Eholié 2009].

-Le bilan clinique est réalisé 15 jours après initiation du traitement antirétroviral puis tous les 3 mois ou à la demande du patient. Ce bilan comprend :

- poids corporel et indice de masse corporelle (IMC);
- score de Karnofsky;
- infections opportunistes récentes;
- effets indésirables: ils doivent être recherchés, en laissant le patient exprimer ses plaintes et ses difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus en fonction du traitement prescrit [Yeni 2008].
- température corporelle;

Ces paramètres constituent des éléments essentiels de suivi et permettent d'apprécier l'efficacité thérapeutique. Par exemple, chez les patients symptomatiques, l'efficacité du traitement se traduit par une amélioration de l'état général avec reprise de poids et disparition des symptômes préexistants [Yeni 2008].

-Les examens biologiques visant à évaluer l'efficacité immunovirologique (charge virale, lymphocytes CD4) et la tolérance thérapeutique (hémogramme avec plaquette, transaminases, glycémie à jeun et créatininémie) sont réalisés tous les 6 mois après l'initiation du traitement antirétroviral. La mesure de l'ARN plasmatique du VIH est annuelle dans les centres de référence et en cas d'échec immunologique. Des analyses biologiques complémentaires peuvent être réalisées en fonction de l'état clinique du malade et des molécules utilisées.

-Chez les patients recevant de l'AZT, il est recommandé de faire un suivi de l'hémoglobine 4, 8 et 12 semaines après la mise sous AZT. Le suivi 4, 8 et 12 semaines après le début du TAR est optionnel en ce qui concerne la Numération des leucocytes et la formule leucocytaire.

Chez les patients non encore éligibles pour recevoir un TAR, un suivi avec numération des CD4 doit être effectué tous les six mois. La fréquence du suivi peut être augmentée chez les patients ayant un stade 2 de l'OMS et chez ceux dont le nombre de CD4 se rapproche des valeurs seuils. La numération des CD4 doit être réalisée tous les six mois quand le patient est stable sous traitement, plus fréquemment si nécessaire, pour décider du démarrage du TAR ou d'un changement de TAR. Un test de grossesse doit être effectué chez les femmes commençant un schéma thérapeutique de première intention contenant de l'EFV, ou si l'on suspecte une grossesse chez une femme recevant un schéma thérapeutique à base d'EFV. Certains experts considèrent que le suivi en routine des enzymes hépatiques a une faible

valeur prédictive. L'OMS recommande de réaliser leur dosage en fonction des symptômes. Certains experts envisagent cependant de réaliser un suivi des enzymes hépatiques au cours des trois premiers mois de traitement, puis en fonction des symptômes chez certains patients recevant un schéma thérapeutique à base de NVP, notamment chez les femmes ayant un nombre de CD4 supérieur à 250 cellules/mm³ ou chez celles présentant une co-infection par l'hépatite B ou l'hépatite C, ou encore d'autres pathologies hépatiques. Chez les patients recevant un traitement de deuxième intention, et quand les tests suivants sont disponibles, on doit envisager le suivi régulier (tous les six mois) d'un ensemble de tests biochimiques (TGP, autres enzymes hépatiques, fonction rénale, glycémie, lipides, amylase, lipase, lactate et électrolytes sériques). En situation de ressources limitées, il n'est pas recommandé de mesurer la charge virale ni pour commencer un TAR ni pour en faire le suivi régulier. Ce test est principalement recommandé pour confirmer un diagnostic d'infection par le VIH chez l'enfant de moins de 18 mois exposé au VIH. On peut envisager de faire ce test pour poser de façon plus précoce un diagnostic d'échec thérapeutique ou pour évaluer des signes cliniques et immunologiques discordants chez un patient pour lequel on suspecte un échec du TAR. L'évaluation avant le TAR permet aussi de déterminer si le patient requiert une prophylaxie par le cotrimoxazole.

Tableau 1.6. Fréquence minimum recommandée des tests de laboratoires pour le suivi biologique en situation de ressources limitées [WHO 2005]

Tests biologiques de diagnostic et de suivi	Avant le TAR (au début de la prise en charge)	Au moment de commencer un schéma thérapeutique de première ou de deuxième intention	Tous les six mois	En fonction des besoins (selon les symptômes)
Test diagnostic VIH	✓	-	-	-
Hémoglobine		✓	-	✓
Numération des leucocytes et formule leucocytaire		✓		✓
Numération des CD4	✓	✓	✓	
Test de grossesse	-	✓	-	✓
Ensemble de tests biochimiques (notamment, mais pas seulement, TGP, autres enzymes hépatiques, fonction rénale, glycémie, lipides, amylase, lipase, lactate et électrolytes sériques)	-	-	-	✓
Mesure de la charge virale	-	-	-	✓

1.1.2.4.2. Définition de l'échec thérapeutique [OMS 2008a]

-Les définitions cliniques, immunologiques et virologiques de l'échec thérapeutique utilisées aujourd'hui dans différents types de situation ou d'endroits se réfèrent à différents critères de jugement biologiques. On ne sait pas quel critère est le meilleur ni s'il faut utiliser un seul type de paramètre ou différents paramètres. Il est urgent à la fois de trouver un accord sur la façon de définir l'échec thérapeutique et de standardiser les différentes manières d'identifier celui-ci.

- Il faut différencier les pathologies en cours d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. Certaines des pathologies définissant un stade 3 de l'OMS, telles que la tuberculose pulmonaire ou les infections bactériennes sévères, sont parfois le signe d'un échec thérapeutique; il faut alors envisager le passage à un traitement de deuxième intention.

Certaines des pathologies définissant un stade 4 de l’OMS, telles que la tuberculose ganglionnaire, la tuberculose pleurale non-compiquée, la candidose oesophagienne ou la pneumonie bactérienne récidivante, ne sont pas toujours le signe d’un échec thérapeutique; il n’est alors pas nécessaire d’envisager le passage à un traitement de deuxième intention. L’échec immunologique sera retenu en l’absence de toute infection concomitante pouvant causer une diminution temporaire du nombre de CD4. Toujours dans la définition de l’échec immunologique, certains experts considèrent comme plus approprié un nombre de CD4 demeurant inférieur à $50/\text{mm}^3$ après 12 mois de TAR au lieu du seuil de $100/\text{mm}^3$. La valeur optimale de la charge virale à laquelle il faut changer de traitement n’est pas connue. Une charge virale de plus de 10 000 copies/ml a été retrouvée associée à une progression ultérieure de la maladie et à une diminution sensible du nombre de CD4.

Tableau 1.7. Définition de l’échec thérapeutique en fonction de critères cliniques, selon le nombre de CD4 et les critères virologiques chez les patients recevant un schéma thérapeutique de première intention. [OMS 2008a]

Echec clinique	Nouvelle pathologie (ou pathologie récidivante) définissant un stade 4 de l’OMS
Echec selon le nombre de CD4	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de CD4 chutant au niveau prétraitement (ou en dessous de ce niveau); ou • Chute du nombre de CD4 à moins de 50% de la valeur du pic obtenu sous traitement (lorsque cette valeur est connue); ou • Nombre de CD4 demeurant inférieur à $100 \text{ cellules}/\text{mm}^3$
Echec virologique	Charge virale plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml

1.1.2.5. Suivi de l’observance

Au cours du suivi médical, il est impératif de contrôler l’observance du patient, surtout que l’on sait l’intérêt d’une observance optimale dans l’efficacité du TAR [Bissagnéné 2005]. L’observance optimale des patients garantit le succès du traitement antirétroviral hautement actif en termes de réponse virologique, d’émergence de virus résistants et de réduction du risque de morbidité et de mortalité lié au VIH/sida. De ce fait, l’optimisation de l’observance exige de la rigueur au niveau des soignants, une grande discipline des patients et de la compréhension de leur entourage. La question s’élargit aussi aux modalités d’accès aux traitements et d’accès aux centres de traitement.

1.1.2.5.1. Définition et mesure de l'observance [Eholié 2009]

-L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales. Le seuil de bonne observance concernant les antirétroviraux se situe au-dessus de 90%, voire 95%.

-L'adhésion correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et reposant sur la participation du patient. Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin et du traitement.

- Le problème du choix de la méthode de mesure de l'observance reste récurrent. Il n'existe aucune mesure *Gold Standard*. Aussi serait-il souhaitable d'utiliser un outil de mesure peu coûteux, reproductible, objectif, non intrusif, facile à utiliser et à analyser.

La combinaison de deux méthodes telles que l'entretien ou l'autoquestionnaire et la ponctualité des rendez-vous est recommandée.

Tableau 1.8. Mesure de l'observance [Farmer 1999]

Outils	Avantages	Inconvénients
Auto-questionnaire et entretien	Facile à utiliser et peu coûteux	Subjectif, dépend des informations données par le malade et de l'habileté de l'enquêteur. Surestimation. Nécessite un niveau d'instruction minimum du patient ou le recours à un intermédiaire (confidentialité)
Carnet	Informations fournies par le malade sur le rythme des prises	Surestimation. Nécessite l'implication effective du patient pour remplir son carnet. Nécessite un niveau d'instruction minimum du patient ou le recours à un intermédiaire (confidentialité)
Dénombrement des comprimés	Facile à utiliser et peu coûteux	Surestimation. Absence de données sur le rythme réel des prises. Le patient peut réduire le nombre de comprimés restants
Taux de renouvellement des ordonnances	Non intrusif	Sous-estimation. Subjectif, limité par les possibilités locales : ressources humaines insuffisantes, moyens logistiques limités (ordonnances informatisées, logiciel)
Dosages biologiques	Objectif	Invasif. Modification par l'absorption des médicaments ou les interactions médicamenteuses. Sous ou surestimation
Observation directe du traitement (ODT)	Vérification de l'utilisation récente	Difficile en ambulatoire, limité dans le temps (traitement à vie), risque de stigmatisation, impact sur l'intimité des patients, rupture de la confidentialité

1.1.2.5.2. Gestion de l'inobservance [Bissagnéné 2005]

-« La prévention de l'inobservance est capitale, faisant appel aux mesures suivantes:

- la lutte contre la stigmatisation sociale par l'éducation de la population, la création de réseaux sociaux à base communautaire et la promotion du dépistage volontaire pour faire comprendre à tout le monde l'intérêt de s'impliquer dans le soutien des patients;
- le renforcement permanent de l'éducation des patients, en se référant à l'expérience du CESAC à Bamako (Mali), soit individuellement lors des visites médicales, soit par les groupes de paroles, les clubs d'écoute ou lors des visites à domicile par les conseillers. Ces interventions éducatives améliorent le niveau d'observance des patients en situation de vulnérabilité sociale;
- la décentralisation de la prise en charge des patients et la généralisation des traitements à coût réduit (spécialités, génériques) seules stratégies envisageables pour réduire l'inaccessibilité géographique aux centres de traitement antirétroviral ;
- la formation des acteurs de soins afin de les impliquer dans le soutien des patients et relever leur niveau de connaissance sur les consignes de la prescription et de la dispensation des antirétroviraux, les bonnes pratiques cliniques et la façon de travailler en équipe et de respecter la confidentialité des patients.
- l'adoption de schémas thérapeutiques simplifiés, bien acceptés par les patients en termes de coût, de tolérance, de nombre de comprimés et de prises quotidiennes. Il est ainsi recommandé d'utiliser des schémas moins lourds qui peuvent être plus efficaces s'ils sont bien suivis que des régimes complexes qui finissent toujours par être mal suivis par les patients s'exposant ainsi aux échecs thérapeutiques par résistances virales.
- la réduction du poids négatif des habitudes culturelles, des coutumes, des soins traditionnels et de certaines pratiques religieuses qui, en promettant la guérison, font perdre aux patients la confiance dans l'efficacité des traitements ARV. Conflit d'intérêt ou enjeux économiques, quoi qu'il en soit, cette situation nuit tellement aux patients qu'il est urgent de rapprocher les points de vue des uns et des autres afin que les prières et les produits traditionnels cessent d'être substitués aux ARV.
- l'amélioration de la qualité des services de soins, en termes de relation soignants/soignés (accueil, courtoisie, etc.) et du circuit d'approvisionnement en médicaments pour éviter les ruptures récurrentes.

-Dans le cadre de la prise en charge, les recommandations mettent l'accent sur:

- La non-urgence de prescrire un traitement ARV à un patient mais plutôt l'intérêt d'une consultation d'observance par des acteurs formés pour maximiser l'adhésion du patient. On conseille de ne pas instituer le traitement lors de la première consultation mais de se donner du temps pour informer suffisamment le patient sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les moments des prises et le respect des intervalles;
- Au moment de la prescription du premier traitement, le choix d'un schéma connu, peu coûteux et facile à administrer;
- Une fois le traitement a démarré, le maintien permanent du soutien des patients face aux difficultés qu'ils rencontrent dans leur vie quotidienne et qui perturbent le plus souvent leur observance, Les stratégies proposées sont basées sur les groupes d'écoute, les causeries éducatives permettant aux agents sociaux de discuter avec les patients de leurs problèmes d'alimentation, de vie familiale, de voyages, etc.
- La stratégie de traitement sous surveillance directe (DOT) avec l'aide des soignants ou de la famille mais cette pratique est limitée par plusieurs obstacles: la durée illimitée du traitement ARV, le risque de stigmatisation, la rupture de l'intimité des patients, la difficulté à gérer la confidentialité, l'absence de motivation et de moyens de déplacement du personnel, autant d'obstacles qui risquent de perturber d'avantage l'observance au lieu de l'améliorer.

-La prise en charge du patient inobservant repose sur la démarche suivante:

- détecter précocement l'inobservance afin d'éviter ses conséquences notamment l'aggravation de la maladie, la réapparition des IO, les résistances virales et l'échec du traitement pouvant aboutir au décès. Pour reconnaître l'inobservance, il convient d'analyser les plaintes et le bilan biologique du patient car certains effets indésirables peuvent servir d'indicateurs objectifs de l'observance. Toutefois, ces anomalies peuvent être liées à d'autres facteurs que les antirétroviraux. Il faut vérifier la disponibilité des médicaments au niveau de la pharmacie du centre de traitement, sachant que les ruptures de stock sont récurrentes. Il convient également de mesurer l'observance en combinant deux méthodes à savoir l'entretien ou le questionnaire renseigné par le patient (dires sur une période récente, inférieure à 7 jours) et la ponctualité aux visites médicales prévues dans le calendrier du suivi. Il convient enfin d'estimer le niveau d'observance du patient, en déterminant le nombre de prises

effectives sur le nombre de prises prescrites ou prévues. En pratique, un patient observant est celui qui prend plus de 90% voire 95% de prises médicamenteuses. Toutefois, il faut valider ce résultat en montrant une corrélation entre l'observance et la réponse clinique, la réponse immunologique et si possible la réponse virologique.

- identifier et corriger la cause de l'inobservance, sachant que celle-ci est multifactorielle et que les facteurs associés peuvent dépendre des médicaments, des soignants, du patient et de l'environnement. Ainsi, les actions peuvent être centrées sur les facteurs liés aux antirétroviraux, notamment la survenue des effets indésirables qui constitue le principal obstacle à l'observance puisqu'en général l'information des patients est insuffisante. L'attitude consiste à renforcer l'éducation du patient et à changer de traitement en cas de toxicité réelle. Il peut s'agir aussi de facteurs environnementaux à savoir l'entourage familial et relationnel du patient, la situation sociale, la facilité d'accès aux soins médicamenteux. L'intervention des agents sociaux et des psychologues est utile. Les facteurs suivants liés au patient, sont aussi à considérer [découragement, manque de conviction dans l'efficacité du traitement du fait des opinions contradictoires de la société, troubles émotionnels (stress, dépression), difficultés sociales (absence de travail, de logement), crainte d'effets indésirables, faible crédibilité accordée aux services de soins, recours aux prières religieuses ou aux médications traditionnelles. Une fois cela est reconnu, il est licite de renforcer l'éducation et le soutien psychosocial du patient]. Enfin il faut tenir compte les facteurs liés aux personnels de santé tels que le non-respect de la confidentialité ou des visites médicales, le mauvais accueil des patients, la méconnaissance des règles du suivi du patient. Cela impose la formation et le recyclage ».

1.1.2.6. Evaluation de la qualité de vie des patients vivant avec le VIH (PVVIH)

En matière d'aide à la décision en santé, l'évaluation de la qualité de la vie est complémentaire de l'évaluation de l'efficacité du traitement. Il est généralement admis que pour mieux soigner le malade, le praticien de santé devrait essayer aussi de se mettre à la place du malade. C'est pour cela qu'il est intéressant de rechercher les indicateurs de qualité de vie pour évaluer l'impact du traitement non seulement sur l'état physique mais également sur la santé globale, la vie quotidienne et sociale. L'évaluation de la qualité de vie contribue à l'amélioration du bien-être des patients et de leur satisfaction vis-à-vis des traitements en leur permettant de s'exprimer et de décrire le mieux possible et ce, de façon personnelle et intime leur état de santé dans sa globalité physique, psychique et sociale. Même si elle ne se présente

pas comme explicitement reliée à la santé, la qualité de vie est fréquemment conçue comme un indicateur subjectif de santé, dans la lignée de la définition de l'OMS qui pose que la santé n'est pas seulement « l'absence de maladie ou d'infirmités » mais « un état de complet bien-être physique, psychologique et social ». En général, le terme qualité de vie liée à la santé désigne les retentissements physiques, psychologiques et sociaux d'une pathologie chronique sur la vie d'un patient [Launois 1995]. A cet effet, l'apparition des multithérapies a permis de transformer l'infection à VIH à pronostic mortel en une maladie chronique obligeant les personnes vivant avec le VIH à suivre un traitement tout au long de leur vie. C'est pourquoi les chercheurs se sont intéressés à la notion de « qualité de vie » qui tient compte du point de vue du patient et de son ressenti sur la maladie. Ainsi, les mesures de la qualité de vie sont de plus en plus identifiées comme importantes en comparant l'efficacité des thérapies antirétrovirales et en évaluant l'impact de VIH/sida sur la vie des Hommes. Une question importante dans toutes les évaluations du VIH/sida est comment le virus, la maladie, les médicaments et d'autres régimes de traitement affectent la qualité de vie des patients.

Il existe plusieurs questionnaires spécifiques de qualité de vie destinés aux PVVIH:

- HATQOL (HIV/AIDS Targeted Quality of Life Instrument),
- MOS-HIV (Medical Outcomes Study HIV Survey),
- FAHI (Functional Assessment of Human Immunodeficiency virus Infection),
- HOPES (HIV Overview of problem-Evaluation System),
- AIDS-HAQ (AIDS-Health Assessment Questionnaire),
- MQoL-HIV (Multidimensional Quality of Life questionnaire for HIV/AIDS),
- WHOQOL HIV (Instrument sida/qualité de la vie de l'OMS).

Tableau 1.9. Qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge du VIH. Journée de réflexion scientifique 2009. [TRJ5 2009]

Questionnaire	MOS-HIV Medical Outcomes Study HIV Health Survey	AIDS-HAQ AIDS-Health Assessment Questionnaire	HOPES HIV Overview of problems Situations	FACIT (FAHI) Functional Assessment of HIV specific subscale	HAT-QoL HIV/AIDS Targeted Quality of Life	MQoL-HIV Question.HIV/sida Multidimensional sur qualité de vie	WHOQOL HIV Instrument sida/qualité de la vie de l'OMS
Auteur	Wu A	Lubeck	Ganz PA	Cella D	Holmes WC	Smith	WHO
Année	1991	1992	1993	1996	1988 (1997)	1997	2003
Nombre de questions	35	116	103-176	55	34 (76?)	40	31
Dimensions	11	8	5	6	5	10	
	Santé générale Perception de la Santé Fonction. physique Fonction. de rôle Fonction. social Fonction. cognitif Douleur Santé mentale Energie/fatigue Problèmes de santé Qualité de vie Transition de santé	Santé générale Perception de la Santé Handicap Fonction. Social Santé mentale Fonction. cognitif Energie/fatigue Douleur Angoisse de maladie	Fonction. physique Fonction. psychosocial Fonction. sexuel Interaction médicale Relation maritale		Fonction. général Crainte / révélation de statut Pbs de santé Pbs financiers Satisfaction / vie	Santé mentale Santé physique Fonction. physique Fonction social Soutien social Status financier Intimité avec le partenaire Fonction. sexuel Soin médicaux	
Basé sur	SF-36			Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT-G)	Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES)		WHOQOL

Nous pouvons noter que le questionnaire MOSHIV reflète plus l'état de santé que la qualité de vie des personnes. On remarque notamment le manque de questions sur le sommeil, le traitement ou la lipodystrophie. Le WHOQOL/HIV est présenté comme culturellement universel (Inde, Afrique, Asie, Amérique du Sud, etc.) et multidimensionnel, approchant des questions non spécifiques au VIH et dépendant plus des facteurs externes que de l'état de santé (sécurité, environnement, qualité et sens de la vie, traitements médicaux...). Le choix du questionnaire le plus pertinent est important. Dans une étude comparative quatre questionnaires de qualité de vie spécifiquement développés pour les patients porteurs du virus du sida, ont été sélectionnés sur les bases de littérature abondante portant sur le questionnaire, de questionnaire ciblé sur la qualité de vie, de validité psychométrique publiée, de l'utilisation chez des patients atteints du SIDA, d'instrument publié. Les quatre questionnaires identifiés sont: HATQOL, MOS-HIV, FAHI, HOPES. Ces questionnaires ont été évalués à l'aide de combinaisons de critères incluant: la provenance des données, la facilité d'administration, le contenu, la profondeur, la fiabilité, la réactivité, la sensibilité. Aucun des questionnaires n'a démontré de propriétés psychométriques idéales. L'instrument ayant obtenu les meilleurs scores est le MOSHIV avec des scores acceptables pour sept des huit critères [Davis 2001]. Actuellement, un nouveau questionnaire spécifique au VIH nommé PROQOL-HIV (patient reported outcomes quality of life) est validé. Il est composé de 39 items explorant 9 domaines (santé générale, santé physique et symptomatique, changement corporel, impact des traitements, émotion, inquiétude liée à la santé, relations sexuelles, relations sociales et stigmatisation), et permet des analyses quantitatives et qualitatives. Sa conception a été motivée par le fait que les premières échelles spécifiques ont été élaborées au début des trithérapies. De ce fait il manque à chacune, certaines des dimensions aujourd'hui jugées essentielles : effets secondaires, perception de la stigmatisation, impacts sur la vie sexuelle, changements corporels (exemple de la lipodystrophie) [Duracinsky 2009].

1.2. Importance des marqueurs immuno-virologiques dans l'évaluation de la réponse antirétrovirale et le suivi des patients

1.2.1. Rappel des conséquences de la replication virale et conséquences bénéfiques du traitement antirétroviral sur les paramètres immunovirologiques [Katlama 2004]

Le VIH détruit le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4 et en conduisant à leur destruction accélérée. La réplication persistante du virus entraîne une activation constante du système immunitaire, insuffisante cependant pour contrôler le virus VIH conduisant progressivement à un déficit profond de l'immunité cellulaire. En dépit de la réponse immunitaire initiale de l'hôte contre le virus, l'infection VIH persiste dans l'organisme. Cette

infection chronique de l'hôte est due à l'établissement précoce de réservoirs viraux (cellules présentatrices d'antigènes mais aussi lymphocytes CD4 au repos) et à la réplication constante du virus *in vivo*, avec, pour conséquence l'émergence et/ou la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes de l'hôte. La réplication constante du virus *in vivo* se traduit par un renouvellement rapide et permanent de nouveaux virions circulants (environ 10^9 virus produits par jour, concourant à l'accroissement régulier de la charge virale tissulaire et circulante observé au cours de l'évolution de l'infection. Cette charge virale croissante est considérée comme responsable de la disparition progressive des lymphocytes CD4 par des mécanismes directs (effets cytopathogènes du VIH pour les cellules CD4) et indirects (perturbation de l'homéostasie et activation chroniques des cellules immunocompétentes). Au total, pendant plusieurs années les lymphocytes CD4 progressivement détruits par le virus se renouvellent rapidement jusqu'à ce que les altérations des organes lymphoïdes centraux (thymus) ne permettent plus leur régénération. Devant l'importance de la charge virale, s'établit un état d'activation chronique et généralisée des cellules immunocompétentes qui, par ailleurs, favorise la réplication du virus. Au total, l'activation chronique du système immunitaire, malgré tout incapable de « déloger » le virus de l'organisme, favorise la réplication du virus. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont opposées et « suit sa route » en augmentant régulièrement sa charge, détruisant sur cette route les lymphocytes CD4. Lorsque ceux-ci sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$, surviennent alors les infections opportunistes avec l'apparition du sida clinique. Sous l'action des trithérapies combinées dont le pouvoir de réduction de la charge virale est d'environ $3\log_{10}$, soit un facteur 1000, la réplication du virus s'effondre, la quantification du virus plasmatique s'abaisse sous le seuil de détection du test (<200 ou 50 copies/ml). On parle alors de charge virale indétectable. C'est cet écrasement de la réplication virale qui permet la restauration du système immunitaire. La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur un gain substantiel des lymphocytes CD4. C'est aussi cette réduction maximale de la charge virale qui permet de prévenir l'apparition de la résistance virale.

1.2.3. Intérêt des paramètres immuno-virologiques comme marqueurs de substitution

L'intérêt des paramètres immuno-virologiques, en tant que marqueurs de substitution dans l'évaluation de la réponse antirétrovirale et dans le suivi des patients, a été remarquablement traité par Thiébaut et *al* au cours de leur étude de modélisation longitudinale de marqueurs du VIH [Thiébaut 2002a]. Nous en tirons ici les principaux points mis en exergue dans leur étude pour étayer l'intérêt de ces marqueurs de substitution: « depuis l'avènement des TAHA, l'incidence des pathologies opportunistes est si faible que l'utilisation de marqueurs de

substitution est devenue nécessaire. Un marqueur de substitution est un marqueur qu'on mesure à la place du véritable événement d'intérêt [Wittes 1989]. Ces marqueurs (observés) doivent refléter l'effet (sous-jacent) du traitement ou avoir une capacité prédictive de l'évènement d'intérêt. C'est pourquoi la recherche de marqueurs, éventuellement de substitutions, c'est-à-dire des reflets (observables) de l'effet du traitement sur la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (par exemple la progression de la maladie), est devenue d'une importance cruciale pour juger de l'efficacité d'un traitement. Ainsi Prentice [Prentice 1989] propose une approche de validation du critère de substitution basée sur trois critères:

- le marqueur doit être pronostique vis-à-vis de la survenue de l'évènement;
- le marqueur doit pouvoir être affecté par le traitement à évaluer;
- l'effet du traitement sur le marqueur doit mesurer l'ensemble de l'effet du traitement sur la survenue de l'évènement d'intérêt.

Le rôle pronostique du comptage des lymphocytes CD4 sur la progression clinique est connu depuis le début de l'épidémie. Avant l'ère des TAHA, étaient associées à la progression clinique la mesure transversale des CD4+ (souvent à l'entrée de l'étude) [Polk 1987, Taylor 1989, Fahey 1990] et l'évolution au cours du suivi [Phillips 1991]. Depuis l'avènement des TAHA, la mesure des CD4+ à l'initiation d'un traitement hautement actif [Ledergerber 1999] et surtout l'évolution des CD4+ en réponse à ce traitement [Ledergerber 1999a, Chêne 1998] sont parmi les variables les plus pronostiques de la progression clinique. Cependant son utilisation en tant que marqueur de substitution est discuté en particulier du fait du troisième critère [Choi 1993, De Gruttola 1993, Lin 1993, Fleming 1994, Albert 1998, Hughes 1998]: une partie seulement des différences de progression clinique en fonction du traitement est expliquée par l'effet du traitement sur les lymphocytes CD4. Certains auteurs ont évoqué la difficulté d'utiliser le taux de CD4+ en tant que marqueur de substitution du fait de la grande variabilité des mesures de ce marqueur [Malone 1990, Raboud 1996] et donc de l'effet de l'erreur de mesure sur l'estimation du risque [Raboud 1993, Dafni 1998, Hu 1998]. Toutefois, De Gruttola et *al.* [De Gruttola 1994] ont utilisé une modélisation conjointe des données longitudinales des CD4 et de la progression clinique vers le sida ou le décès pour prendre en compte cette difficulté. Le bénéfice clinique lié au traitement antirétroviral était faiblement expliqué par l'impact du traitement sur les CD4 [De Gruttola 1993]. Depuis que la charge virale plasmatique est disponible pour le suivi biologique des patients, son rôle pronostique sur la progression clinique a largement été démontré et ceci indépendamment des CD4 [Mellors 1996, Mellors 1997, Egger 2002]. L'intérêt de l'utilisation à la fois de la charge virale et des CD4 en tant que marqueurs de substitution a été mis en évidence par la

disparition de l'effet du traitement une fois ajusté sur la réponse immuno-virologique [Ghani 2001a] ou, dans une autre étude, une augmentation de la part de l'effet du traitement expliqué par l'évolution des deux marqueurs [O'Brien 1996]. Cependant, d'autres études ayant évalué l'effet du changement des marqueurs à un temps donné présentent des résultats plus mitigés [Aboulker 1999, HSMCG 2000]. Globalement, étant donné l'importance et la taille de l'intervalle de confiance de l'effet du traitement ajusté sur les marqueurs, plusieurs problèmes ont été évoqués. D'une part, les auteurs ont évoqué des difficultés méthodologiques telles que l'indéfectibilité de la charge virale [Ghani 2001a] ou les sorties d'étude [HSMCG 2000]. D'autre part, la toxicité des traitements, les problèmes d'observance des patients au traitement et les résistances virologiques peuvent rendre nécessaire l'utilisation de plusieurs traitements séquentiellement pour obtenir une bonne réponse immuno-virologique. Ce type de difficultés a engendré des débats concernant l'utilisation de critères de substitution combinés de type réponse virologique ou modification du traitement antirétroviral [Gilbert 2001]. En pratique, la charge virale plasmatique et les lymphocytes CD4 sont utilisés comme critère de jugement dans les essais cliniques randomisés comme pour le suivi habituel des patients. Aujourd'hui, les guides thérapeutiques internationaux [Yeni 2002, Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV 2002, Kaplan 2002, Yeni 2008] définissent l'initiation et la modification des traitements antirétroviraux selon la valeur et/ou l'évolution de ces marqueurs. L'idée est par exemple de modifier un traitement lorsque le ou les marqueurs atteignent une certaine valeur afin d'éviter la survenue d'un événement clinique [De Gruttola 2001]. Ainsi, considérant ces marqueurs comme des marqueurs de substitution, l'étude des déterminants de l'évolution de ces marqueurs permet de préciser la prise en charge des patients. Il peut s'agir de l'étude de la réponse immuno-virologique selon le type de traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique ou bien de l'étude d'autres facteurs épidémiologiques pouvant influencer cette réponse. Dans les essais cliniques contrôlés randomisés, l'analyse principale est le plus souvent basée sur des critères définis à un temps donné, par exemple le changement moyen de la charge virale à 24 semaines de l'initiation du traitement [Molina 1999]. Cependant l'analyse de l'ensemble de l'évolution des marqueurs sous traitement peut faire partie des critères secondaires d'un essai clinique [Journot 2001]. Dans les cohortes observationnelles, les analyses longitudinales de l'évolution des marqueurs immuno-virologiques permettent d'étudier les déterminants de cette évolution soit en dehors d'un traitement soit chez les patients traités. L'intérêt de ces cohortes est de permettre des études incluant des patients « en pratique clinique » avec un suivi qui peut être bien plus long que dans les essais cliniques. Cependant, il existe toujours des biais possibles notamment un biais de sélection par

indication lorsqu'on évalue l'efficacité des traitements avec ce type de données [Phillips 1999, Dunn 2002]. En dehors de la prescription de tout traitement antirétroviral, les études publiées se sont souvent focalisées sur la réponse immunologique [Munoz 1988, De Gruttola 1991, Galai 1995, Prins 1999] ou virologique [Henrard 1995, Paxton 1997, Keet 1997, Lyles 1999, Sterling 1999]. Chez les patients traités, les facteurs influençant le plus souvent la réponse virologique étaient ceux associés aux modalités de traitement : le type de molécule utilisé [Staszewski 1999a, Ghani 2001b], les antécédents de traitement antirétroviral avant l'initiation d'un nouveau traitement [Deeks 1999, Ledergerber 1999b, Grabar 2000], la modification du traitement antirétroviral en cours [Staszewski 1999a, Deeks 1999] ou l'observance au traitement [Le Moing 2001, Carrieri 2001]. Les valeurs initiales des marqueurs sont inconstamment rapportées comme étant associées à la réponse virologique ultérieure [Staszewski 1999, Deeks 1999, Phillips 2001]. Quant à la réponse immunologique, elle est le plus souvent associée à la réponse virologique [Deeks 1999, Renaud 1999, Staszewski 1999b, Deeks 2000, Le Moing 2002]. Par exemple, il a été montré dans une étude, l'impact des rebonds virologiques sur l'évolution des CD4 en particulier lorsque ce rebond était au-dessus de 10000 copies/ml [Le Moing 2002]. Au total, les deux marqueurs principaux de l'infection par le VIH, la charge virale plasmatique (ARN viral) et les lymphocytes CD4, bien qu'incomplètement validés en tant que marqueur de substitution, définissent les stratégies de prise en charge des patients ».

1.3. Contribution d'études de modélisation dans l'explication de la dynamique des marqueurs immuno-virologiques avant ou au cours du traitement antirétroviral

La contribution des études de modélisation dans la dynamique des marqueurs immuno-virologiques, a été remarquablement discutée par Guej et al. nous présentons ici pêle-mêle quelques points de cette discussion [Guedj 2006] : « de nombreux modèles [World Scientific 2000, Pradier 1999, Wedderburn 1974, Liang 1986a, Liang 1986b, Diggle 1994, World Scientific 2002, Thiébaut 2002b, Thiébaut 2002c, Jacqmin-Gadda 2000, Journot 2001, McCullagh 1983] ont été développés dans le cadre du VIH, modèles statistiques marginaux, mixtes, modèles d'équations différentielles, modèles markoviens, modèles informatiques et ont contribué à l'avancée de la recherche afin de contribuer à agir plus efficacement contre l'infection VIH/sida. Le type de modèle utilisé pour prendre en compte la corrélation des observations dans l'analyse de données longitudinales par exemple, dépend du type de données et de l'objectif de l'analyse [Chavance 1999]. Le Modèle linéaire mixte est ainsi nommé car il est composé de deux parties: les effets fixes identiques pour tous les sujets de la population, représentant la tendance moyenne pour la population, et les effets aléatoires

représentant l'écart de chaque individu par rapport à la tendance de la population. Ces effets aléatoires permettent d'explicitier les différences entre les individus (et donc les corrélations au sein de chaque individu) sans observer les déterminants de cette variabilité inter-individuelle. Des analyses longitudinales des CD4 par modèles linéaires mixtes ont aussi été proposées. Toutefois, ces derniers étant une cible pour le virus, il semble pertinent de plutôt modéliser la dynamique des CD4 avec celle du virus: l'utilisation de modèles bivariés a été proposée entre autres par Boscardin et *al* [Boscardin 1998]. Thiébaut et *al* [Thiébaut 2003] montrent la supériorité de cette approche par rapport à des approches séparées des deux marqueurs (dans le cas d'une modélisation par modèles linéaires mixtes). De plus, l'analyse de la corrélation dans ce type de modèle permet d'aller plus loin dans l'explication, car elle élimine en partie les problèmes liés à l'étude de la causalité: est-ce le niveau de CD4 qui a un impact sur la charge virale ou l'inverse? [Brown 2001]. Les mêmes auteurs montrent des corrélations négatives entre les pentes de charge virale et celles de CD4. Ce résultat confirme l'intérêt des traitements ARV: plus le traitement sera puissant en terme de chute de la charge virale, plus la remontée des CD4 sera importante. Thiébaut et *al*. [Thiébaut 2003] rappellent par exemple que leurs analyses de déclin viral sous TAHA sont à prendre avec précaution, car le modèle linéaire ne permet pas d'intégrer la survenue d'éventuels rebonds de charge virale, qui est pourtant un événement d'importance dans l'analyse de la dynamique virale. L'utilisation de modèle multivarié pour données longitudinales permet d'évaluer l'association entre plusieurs marqueurs sans imposer la régression d'un marqueur (variable dépendante) sur un autre (variable indépendante). Des exemples de ce type de données sont les pressions artérielles systoliques et diastoliques [Verbeke 2000, Carey 2001], les résultats de différents tests psychométriques [Gray 1998], la filtration glomérulaire et la créatinine sérique [Schluchter 1990], l'indice de masse corporelle et l'insulinémie [Jones 1993]. Bien que les modèles pour données longitudinales soient de plus en plus utilisés en médecine, les applications utilisant des modèles multivariés longitudinaux sont encore très rares. DeGruttola et *al*. [De Gruttola 1993] montrent, à l'aide d'un modèle intégrant conjointement le suivi longitudinal des CD4 et le temps de survie avant le stade sida, que la variation des CD4 ne saurait refléter tout l'effet du traitement, violant ainsi le critère d'un marqueur de substitution selon lequel l'effet du traitement sur le marqueur doit mesurer l'ensemble de l'effet du traitement sur la survenue de l'évènement d'intérêt [Prentice 1989]. Les modèles conjoints représentent une autre possibilité de complexification. Ces modèles permettent de prendre en compte simultanément l'évolution longitudinale d'un marqueur et le temps de survenue d'un événement, qu'on soupçonne justement d'être lié à l'évolution de ce marqueur. Dans le cas du VIH, ces modèles

(modèles conjoints ou modèles bivariés) sont particulièrement pertinents pour étudier l'effet de l'évolution d'un marqueur sur la progression clinique, en corrigeant l'estimation des trajectoires en cas de sorties d'études [De Gruttola 1994, Touloumi 1999, Little 1995]. Thiébaut et *al.* [Thiébaut 2005a] combinent les approches ci-dessus, en proposant un modèle bivarié conjoint: cette modélisation permet ainsi de prendre en compte les informations biologiques et cliniques dans un même modèle. En parlant de la modélisation explicative de la dynamique des marqueurs du VIH, il est, bien entendu, difficile d'établir une séparation nette entre les modèles purement explicatifs et ceux purement descriptifs. Par exemple, le modèle linéaire mixte peut intégrer certaines connaissances biologiques et contribuer à une meilleure compréhension de la dynamique de l'infection. Le terme de modèles explicatifs correspond à des modèles entièrement fondés sur les connaissances que l'on a de l'interaction entre le virus et le système immunitaire. Une conséquence remarquable est que les paramètres de ces modèles ont une signification biologique. La discussion de Guej illustre la limite de l'utilisation des modèles biomathématiques; un modèle reste une représentation partielle de la réalité, en particulier quand il doit rester suffisamment simple pour pouvoir *in fine* estimer ses paramètres. Cependant, on peut souvent relier les pentes de trajectoires lors la modélisation de la seule dynamique virale à l'effet du traitement: Ding et Wu [Ding 1999] démontrent dans un modèle bi-exponentielle de déclin de la charge virale que les pentes de trajectoires de charge virale sont des fonctions monotones de l'efficacité des traitements: la comparaison des pentes de décroissance virale fournit donc une estimation des différences d'efficacité de traitement sur le court-terme. Mueller et *al.* [Mueller 1998] montrent en outre que ces paramètres sont corrélés avec les réponses à long-terme. Les travaux reposant sur une estimation dans les systèmes biologiques non simplifiés sont assez peu nombreux et reposent sur des estimations patient par patient [Stafford 2000, Ciupe 2006]. Dans l'analyse d'essais cliniques, les modèles explicatifs peuvent fournir une estimation *in vivo* de l'efficacité des traitements et, de façon plus générale, ils peuvent attester de la pertinence d'hypothèses biologiques ou encore quantifier des dynamiques biologiques. Ces modèles simplifiés présentent cependant l'inconvénient de ne pas décrire l'infection dans son ensemble ».

1.4. Points essentiels de l'évaluation pharmaco-économique et méthodes de modélisation appliquées

1.4.1. Place des études pharmaco-économiques dans la vie du médicament

Des études économiques peuvent être réalisées à tout moment dans la vie d'une stratégie de santé. Les questions posées diffèrent en fonction du moment choisi, ainsi que des méthodes retenues, du degré d'incertitude sur les dimensions étudiées et des données disponibles. Il

convient donc de préciser le stade de développement de la stratégie de santé au cours duquel l'étude est réalisée. Par ailleurs, les données requises pour une étude économique n'étant pas les mêmes que pour une étude clinique, il est souhaitable qu'un économiste soit associé le plus en amont possible à la conception des essais cliniques pour vérifier la pertinence éventuelle de recueillir, en même temps que les données cliniques, des données de coût et d'efficacité appropriées au cadre de l'analyse économique [CES 2003]. Ces études pourront s'appliquer à un domaine vaste mais, nous nous intéresserons au cas du médicament, c'est pourquoi nous allons dans un premier temps utiliser les différentes phases de développement d'un médicament et voir dans quelles mesures elles peuvent faire l'objet des études pharmaco-économiques et pour quel intérêt? La vie d'un médicament se décompose en plusieurs étapes dont les quatre phases classiquement connues. Nous les citerons en expliquant pour chacune d'elles le rôle que peut y jouer une évaluation économique (figure 1.8). Les étapes successives de la vie du médicament et des études pharmaco économiques qui peuvent leur correspondre seront illustrées par la suite.

-première étape: élaboration du projet de recherche.

Il s'agit de déterminer les caractéristiques du médicament à développer en fonction des besoins de la population puis d'initier la phase de recherche et développement. A cette étape, l'évaluation pharmaco-économique a pour ambition de « prévoir l'avenir », c'est-à-dire de déterminer la rentabilité probable du produit. Les coûts de recherche et développement étant très élevés, il est utile de savoir le plus tôt possible si le médicament éventuel présente « un profil intéressant ». Les informations obtenues sont une synthèse de données épidémiologiques (traitement standard et ses effets à partir d'études sur l'incidence de complications, de mortalité, d'effets indésirables, etc.), de données portant sur l'effet du traitement et de données économiques. Dans la majorité des cas, si le produit ne satisfait pas les trois critères de base: effet désiré atteint, coût de développement et coût de production acceptables, il sera abandonné ou du moins ne sera pas développé en priorité.

-deuxième étape: période d'investigation chez l'animal puis chez l'homme.

L'enjeu de l'évaluation pharmaco-économique à ce niveau est la détermination, au sein de l'entreprise, d'un prix de vente à l'aide d'un modèle décisionnel qui compare l'effet et le coût du médicament avec ceux des concurrents. L'objectif peut être d'estimer le montant maximum que l'acheteur est prêt à payer compte tenu de ses préférences et de ses possibilités financières.

-troisième étape : phase I

Ce sont des études effectuées pour évaluer la sûreté des médicaments, thérapeutiques ou prophylactiques chez les sujets en bonne santé et pour déterminer le bon dosage (si approprié). Ces essais sont également effectués pour déterminer les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques (toxicité, métabolisme, absorption, élimination et voie d'administration préférentielle). C'est généralement à ce niveau que des études de type « coût de la maladie » peuvent être menées afin de décider de l'avenir du médicament à l'étude.

-quatrième étape : phases II et III

Lors de la phase II, le médicament est administré à un petit nombre de personnes atteintes de la maladie à traiter. Ces patients ne doivent présenter aucune complication et ne souffrir que de la maladie en cause afin de démontrer clairement l'efficacité potentielle du médicament. Malgré ces précautions, il est parfois nécessaire, pour démontrer l'efficacité du médicament mais aussi pour en définir la posologie optimale, de recourir à une comparaison du médicament avec un placebo si l'éthique ne s'y oppose pas, sinon avec d'autres traitements reconnus comme références. Lors de la phase III, le médicament est administré à un plus grand nombre de patients, selon les posologies établies en phase II afin de confirmer les hypothèses soulignées précédemment et d'identifier les patients susceptibles de présenter des effets secondaires moins fréquents. A ce niveau, les études pharmaco-économiques sont menées conjointement aux essais cliniques et peuvent être interprétées de plusieurs manières selon que l'on soit du point de vue de l'industrie pharmaceutique, des caisses d'assurance maladie ou de la société (cette dernière a un point de vue plus large). Elles permettront de fournir aux autorités responsables tant de l'introduction de nouveaux médicaments dans les formulaires de remboursement, que dans ceux des hôpitaux ou de compagnies privées, les données dont elles peuvent avoir besoin. Les compagnies pharmaceutiques joignent cependant de plus en plus à leurs dossiers des données de type coût-efficacité pour tenter d'accélérer le processus d'autorisation et favoriser une réponse positive en démontrant que leur produit est en mesure de générer des économies pour la société. Cependant il faut noter qu'à ce stade de la vie du médicament plusieurs études de type coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité et des études de coûts en cas de toxicité ou d'échec du traitement peuvent être menées. Il s'agit de dresser le profil le plus complet possible du médicament. Ce qui sert à la fois d'argument pour les industries pharmaceutiques pour appuyer leurs dossiers auprès des autorités et aussi de guide pour déterminer le prix d'un médicament et son taux de prise en charge par les collectivités.

-cinquième étape : phase IV ou phase « de post-marketing ».

Tout comme une étude de pharmacovigilance permet de suivre l'évolution d'un médicament après sa commercialisation (son efficacité pratique dans des conditions réelles, ses éventuels effets indésirables, de toxicités et de réactions insolites), les études pharmaco-économiques durant cette phase permettent non seulement de déterminer l'efficacité pratique dans les conditions réelles et les coûts correspondant, mais aussi d'étayer les stratégies marketing (concurrence, défendre le remboursement et le statut prioritaire du médicament, convaincre les praticiens) de l'industrie concernée. En somme quel est l'intérêt de tout cela, pour quelle raison toutes ces études s'imposent? Par pur besoin de transparence afin de connaître le mieux possible la « vraie valeur » économique comme pharmacologique d'un médicament!

Nous avons deux entités aux intérêts divergents mais totalement interdépendants: les industries pharmaceutiques et la collectivité, représentée par la caisse d'assurance maladie en France. Si le premier, au-delà de l'éthique (souci d'améliorer l'état de santé de la population), est une entreprise, ce qui implique que le retour sur investissement et la capacité à générer des bénéfices sont des éléments indispensables à sa survie, sa pérennité et son développement. Et que pour cela il faudra que ses produits figurent sur la liste des médicaments remboursables et au meilleur taux: lien avec le second. Le second, quant à lui a pour mission principale de mettre à la disposition de la population des médicaments efficaces et au « coût le plus bas possible » donc payer à « juste prix le service rendu ou offert ». Dans le contexte français, on peut prendre l'exemple de l'appréciation, par la Commission de la Transparence, du Service Médical Rendu (SMR) par un médicament [Lancry 2000]. Un laboratoire de l'industrie pharmaceutique souhaitant l'inscription d'un médicament dans la liste des spécialités remboursables doit soumettre un dossier à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Les critères d'évaluation du SMR sont précisés par le décret 99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux conditions de prise en charge des médicaments par l'assurance maladie. Il s'agit des critères suivants: l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. En plus de la détermination du SMR, la Commission de la Transparence doit préciser si le médicament présente une amélioration du SMR (ASMR), au regard des autres thérapies disponibles. L'article R. 163-5 du Code de la Sécurité Sociale précise: «Ne peuvent être inscrits sur la liste (des spécialités remboursables) les médicaments qui n'apportent ni ASMR

appréciée par la Commission de la Transparence ni économie dans le coût du traitement médicamenteux ».

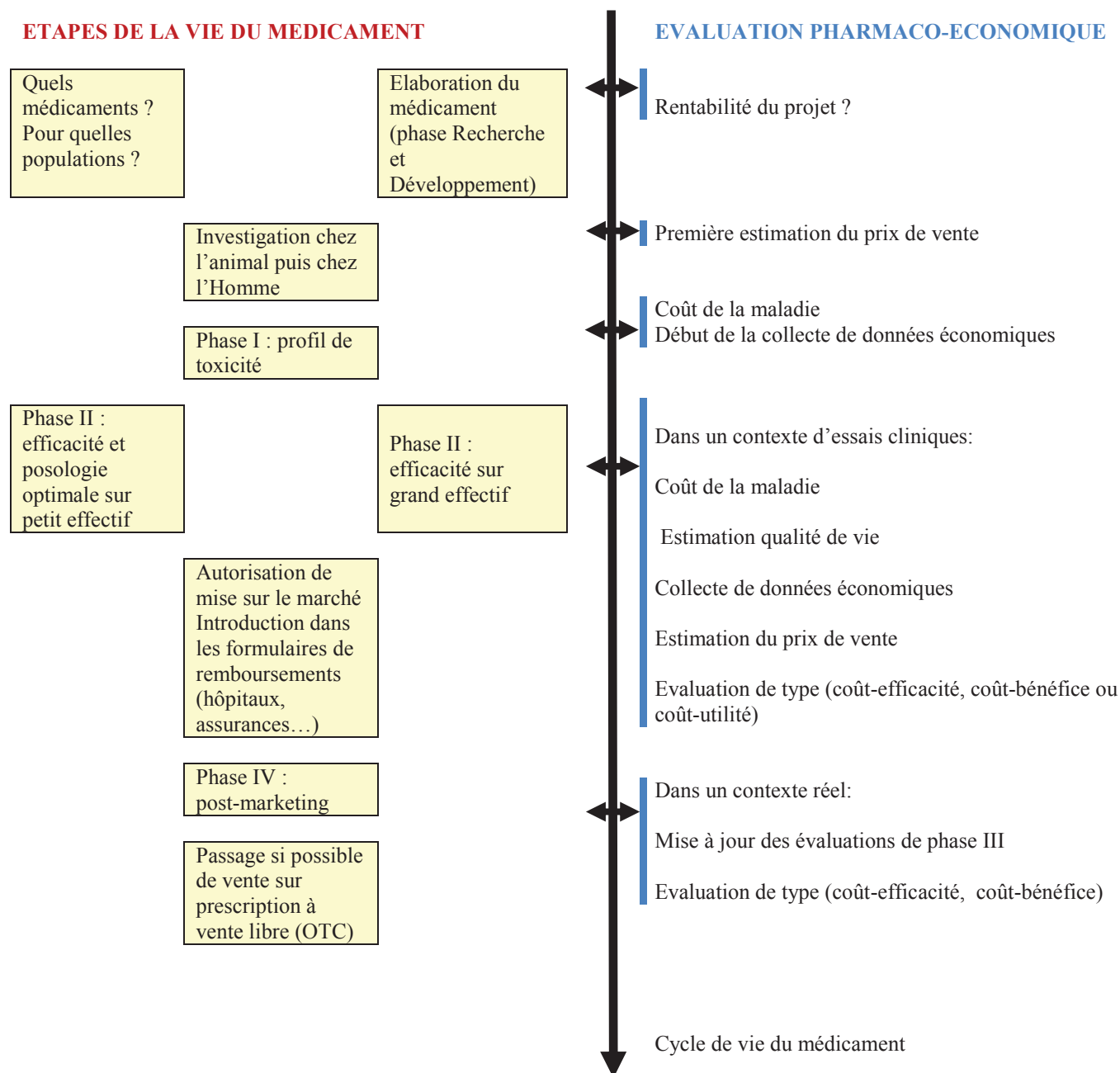


Figure 1.8. Etapes de la vie d'un médicament et études pharmaco économiques

1.4.2. Mise en place d'évaluations économiques

Drummond et al. [Drummond 1998] proposent une typologie des évaluations des programmes de santé en fonction de la réponse à deux questions (tableau 1.10): Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ? Et étudie-t-on à la fois les coûts et les conséquences des options envisagées?

Tableau 1.10. Caractéristiques de l'évaluation en santé [Drummond 1998]

		Etudie-t-on à la fois les coûts et les conséquences des options envisagées ?		
		NON		OUI
		Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls	
Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ?	NON	<i>1A Evaluation partielle 1B</i>		<i>2 Evaluation partielle</i>
		Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	OUI	<i>3A Evaluation partielle 3B</i>		<i>4 Evaluation économique globale</i>
		Evaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	Analyse des coûts	Analyse de minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

Les cases 1A, 1B et 2 contiennent des études descriptives qui ne comprennent pas de comparaison entre deux programmes. Les études de la case 3A comparent l'efficacité des programmes. C'est ici que se situent les essais cliniques randomisés. La case 3B contient des études où seuls les coûts sont étudiés. La case 4 contient des évaluations économiques globales [Drummond 1998].

1.4.2.1. Étapes des évaluations économiques en santé

Les évaluations économiques en santé sont composées de plusieurs étapes. Sloan et al. [Sloan 1996]

proposent les six étapes suivantes :

- définir la stratégie à évaluer : la nature de l'intervention, les patients traités et quelle stratégie sera remplacée,
 - identifier les coûts pertinents,
 - identifier les conséquences pertinentes des patients,
 - mesurer les coûts, (les quantités de chaque ressource utilisée et attacher une valeur monétaire à chaque ressource),
 - mesurer les conséquences : ici la méthode dépend du type d'évaluation économique
- Choisi,

- tester la robustesse des conclusions en tenant compte des incertitudes relatives aux mesures des coûts et des conséquences.

1.4.2.2. Différents types d'études pharmaco-économiques

Différents types d'études sont concevables: les unes cherchant à établir un lien sous forme de ratio entre les coûts et les résultats d'une action thérapeutique (étude coût-résultat), les autres se contentant de mettre en parallèle les coûts et diverses conséquences (ou critères d'appréciation) de cette action sans chercher à formaliser leur lien (étude coût-conséquences). Toute étude de type coût-résultat implique nécessairement qu'une stratégie de référence ait été définie, stratégie par rapport à laquelle seront évaluées toutes les autres stratégies [CES 2003]. Les quatre principaux types d'évaluation économique sont: l'analyse de minimisation des coûts (AMC), l'analyse coût-efficacité (ACE), l'analyse coût-utilité (ACU), l'analyse coût-bénéfice (ACB).

1.4.2.2.1. Analyse de minimisation des coûts (AMC)

Les études de minimisation des coûts sont utilisées dans les cas où les stratégies comparées diffèrent uniquement par les coûts qu'elles mettent en œuvre. Lorsque deux stratégies ont la même efficacité thérapeutique, les mêmes conséquences (médicales et sociales pour le patient), mais des coûts différents, on recherche la stratégie la moins chère [CES 2003]. Les différentes options thérapeutiques étant considérées comme ayant les mêmes conséquences, les ressources consommées représentent donc la seule différence entre ces options. Certains nient l'existence des études de minimisation de coûts, en arguant du fait que les hypothèses qu'elles impliquent (même efficacité, même utilité, etc.) ne sont jamais réunies dans la réalité [CES 2003].

1.4.2.2.2. Analyse coût-efficacité (ACE)

Les études coût-efficacité sont utilisées quand on cherche à déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné ou inversement, lorsque l'on cherche à atteindre un objectif médical donné, au moindre coût. L'efficacité est mesurée par un indicateur de résultat clinique ou un indicateur objectif d'état de santé. Elles permettent également d'apporter une information au décideur sur le supplément d'efficacité obtenu au travers d'un supplément de coût [CES 2003]. Le résultat de l'ACE peut être exprimé en coût par unité de conséquence obtenue ou en conséquence obtenue par unité de coût (unité monétaire). L'ACE compare donc des options qui diffèrent aussi bien en ce qui concerne leurs conséquences qu'en ce qui concerne les ressources consommées.

1.4.2.2.3. Analyse coût-utilité (ACU)

L'ACU est une ACE qui intègre la qualité de vie des personnes à qui la thérapie est administrée comme critère de mesure. Les conséquences sont donc exprimées par un critère multidimensionnel: les QALYs (Quality Adjusted Life Years ou Années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie). Cette méthode est particulièrement indiquée si non seulement la survie mais aussi la qualité de cette survie représentent des facteurs importants dans l'évaluation des options [Drummond 1998, Williams 1995]. L'analyse coût-utilité est donc particulièrement utilisée lorsque les impacts sur la survie et/ou la qualité de vie sont des critères importants pour juger des résultats des effets des stratégies de santé.

1.4.2.2.4. Analyse coût-bénéfice (ACB)

Dans l'ACB, aussi bien les ressources utilisées que les conséquences obtenues sont exprimées en unité monétaire. Elle cherche à déterminer le montant financier qu'une collectivité est prête à payer pour obtenir les conséquences en question. Les études coût-bénéfice doivent permettre de déterminer si une nouvelle stratégie de santé dégage un bénéfice net pour la société. L'analyse coût-bénéfice se distingue donc de l'analyse coût-efficacité en ce qu'elle implique que tous les coûts et toutes les conséquences de la stratégie évaluée soient exprimés en termes monétaires. Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose de nombreux problèmes, surtout s'agissant des effets non marchands [CES 2003]. Le résultat est habituellement exprimé par le bilan coût-avantage. Cette méthode a été rarement utilisée dans les évaluations économiques en santé [Udvarhelyi 1992, Pritchard 1998].

1.4.2.3. Comparaison entre traitement expérimental et traitement de contrôle sur les coûts différentiels et l'efficacité différentielle [Drummond 1998].

Donaldson et al. [Donaldson 1996] soulignent qu'au début d'un essai clinique, l'analyste ne sait pas si le traitement expérimental est pareil, meilleur ou pire que le traitement de contrôle. L'expérience est conçue pour tester des hypothèses concernant l'efficacité et la tolérance. En introduisant l'évaluation économique dans l'essai, on ajoute à la comparaison la dimension du coût (et éventuellement celle de la qualité de vie). Comme les différences entre les coûts résultent souvent de différences entre les effets cliniques, il existe aussi une incertitude sur le traitement qui sera finalement le plus ou le moins coûteux. Les coûts du traitement expérimental seront supérieurs, identiques ou inférieurs, comparés à ceux du traitement de contrôle, de même que l'efficacité pourra être supérieure, identique ou inférieure (hypothèse d'une mesure unique de résultat pour plus de simplicité). Sachant que les données peuvent aboutir à l'une des neuf cases de la matrice de la figure 1.9, comment l'analyste doit-il formuler son plan d'analyse? Le plan ne consiste pas à réaliser une analyse coût-efficacité différentielle (ou une ACU ou une ACB). En effet, ce type d'analyse n'est valide que dans les situations de non-domination. Supposons par exemple que le nouveau traitement s'avère à la fois moins cher et plus efficace que le traitement de contrôle. Cette situation de domination forte ne requiert aucune analyse supplémentaire utilisant des ratios différentiels, car il faut à l'évidence adopter le nouveau traitement. Il est difficile de déterminer à l'avance le protocole d'analyse, puisque la forme finale de l'analyse est justement conditionnée par les données observées, relatives aux coûts et aux effets. Par conséquent les premières hypothèses à formuler concernent les différences de coûts et les différences d'efficacité. Si les données observées s'y prêtent, les coûts et les effets seront exprimés sous forme différentielle. Pour un ratio différentiel, l'hypothèse formulée dépendra de la façon dont l'analyste souhaite interpréter ce type de donnée. Par exemple, on pourra supposer que le ratio coût-efficacité différentiel est inférieur à un seuil préalablement déterminé.

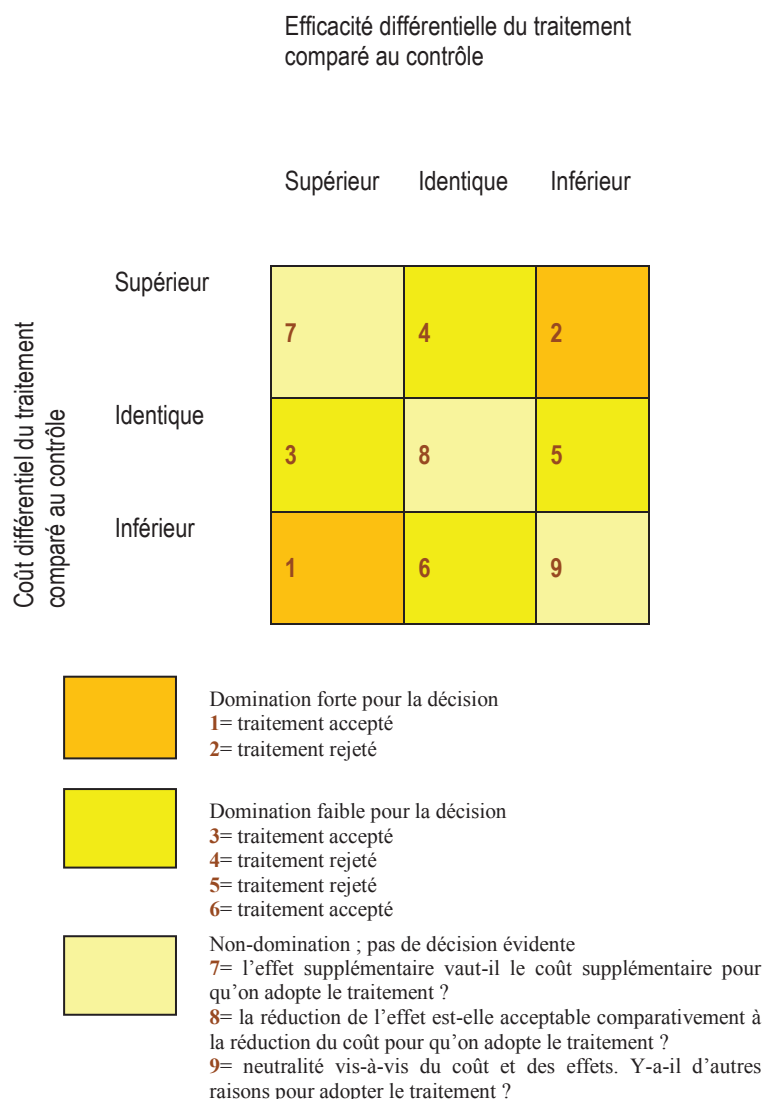


Figure 1.9. Neuf situations possibles dans la comparaison entre traitement expérimental et traitement de contrôle sur les coûts différentiels et l'efficacité différentielle [Drummond 1998].

1.4.3. Notions de coûts et conséquences des stratégies à comparer

Une étude pharmaco-économique doit prendre en compte à la fois les coûts et les résultats des options thérapeutiques à comparer.

1.4.3.1. Estimation des coûts

1.4.3.1.1. Quels coûts pour quelle perspective?

L'identification des coûts et leur valorisation dépend de la perspective retenue. Il y a plusieurs perspectives possibles pour une évaluation économique en santé [Drummond 1998, Eisenberg 1989]: la société, le patient, le payeur (l'assurance maladie, le fournisseur de soins, un hôpital) [tableau 1.11]. Si l'évaluation économique est réalisée ou commanditée par un décideur,

comme le gouvernement ou un assureur, il est pertinent de choisir sa perspective. Le choix de la perspective conditionne l'identification des coûts et des conséquences [Drummond 1998, Launois 1999a]. En effet, le même item peut représenter un coût d'une certaine perspective, mais pas d'une autre, comme par exemple les déplacements des patients qui ont un coût pour la société et les patients, mais pas pour le fournisseur des soins. Toutefois, la vocation générale des études économiques étant de fournir une aide à la décision en matière de politique de santé publique, il serait souhaitable qu'une perspective « sociétale » globale soit présentée en tout état de cause. Cette notion de perspective « sociétale » ne recouvre pas toujours une définition précise. Elle renvoie selon les cas à un concept d'intérêt collectif issu de la théorie économique du bien-être, à une perspective générale de santé publique ou à la prise en compte de considérations d'équité entre les groupes et entre les générations. Elle renvoie également à une notion élargie d'impact budgétaire pour la société par opposition à une simple mesure d'impact budgétaire pour un agent pris isolément [CES 2003]. Il est communément admis que le choix de la perspective sociétale transcende les clivages budgétaires institutionnels en permettant d'agréger toutes les dépenses, quelles que soient leur nature (directes ou indirectes) [Rice 1996] et leurs sources de financement (sécurité sociale, ménages, état et collectivités locales). Aux dépenses du secteur sanitaire sont ajoutés le coût des hébergements dans des institutions non médicalisées, celui des équipements familiaux exigés par le maintien à domicile des malades, la valeur des pertes de salaires consécutives à la garde du malade par les membres de sa famille et, enfin, les diminutions de rémunération directement liées aux contraintes qu'impose le traitement au malade lui-même. La définition la plus large du coût des soins pour la collectivité intègre même la valeur des pertes de production dues à la morbidité lorsque celle-ci s'accompagne d'une sortie provisoire ou définitive du monde du travail. Certaines recommandations [Gold 1996] conseillent d'intégrer les coûts non médicaux directs et indirects dans l'estimation du coût socio-économique des traitements.

Tableau 1.11. Regroupement des dépenses en fonction du point de vue adopté [Launois 2003]

Coûts à colliger	Point de vue choisi				
	Familles	Professionnels de santé	Acheteurs CEPS, ARH, AM	Système de soins	Collectivité nationale
Dépenses médicales	Non remboursées	Liées au traitement	Remboursées	Oui	Oui
Dépenses non médicales	Oui	Non	Non	Non	Oui
Virtualités sacrifiées	Oui	Non	Non	Non	Oui
Impact sur l'activité économique	Pertes de revenus non compensées	Non	Non	Non	Non si Qaly's
Coût de l'État providence	Revenus de substitution	Non	Indemnités journalières	Non	Frais de gestion

CEPS : Comité économique des produits de Santé ; ARH : agence régionale de l'hospitalisation ; AM : assurance maladie. Virtualités sacrifiées (Heures de travail perdues du fait du traitement (malade, aidants familiaux)).

1.4.3.1.2. Définitions et mesure des coûts [CES 2003]

1.4.3.1.2.1. Coûts directs

- coûts directs médicaux

D'un point de vue purement logique, devraient être considérés comme coûts directs, seuls ceux qui sont directement imputables à la pathologie, pour ce qui est de son traitement et/ou de sa prévention, primaire ou secondaire. Dans les faits, on a pris l'habitude, par une sorte de convention tacite, de réduire ces coûts directs aux coûts médicaux, en excluant ainsi la valeur du temps passé par le malade ou son entourage.

- coûts directs non médicaux

L'état de santé d'un individu et les traitements qu'il requière ont un impact direct sur sa vie quotidienne et celle de son entourage, se traduisant soit par du temps « perdu », soit par des débours monétaires. Des exemples de tels coûts sont le temps et le coût d'accès aux services de santé, le temps de garde d'enfants pendant l'indisponibilité des parents, de conjoints ou d'apparentés (personnes âgées), les temps de visite de la famille au cours d'une hospitalisation, le temps d'une assistance ménagère pour compenser la perte de travail domestique, mais aussi les dépenses requises pour le réaménagement d'un domicile pour faire face à un handicap (par exemple pour la polyarthrite rhumatoïde), les dépenses de matériel de

suppléance qui ne sont pas considérés comme des produits médicaux (un postiche dans le cas d'une calvitie induite par la chimiothérapie).

1.4.3.1.2.2. Coûts indirects

Ils se composent essentiellement des pertes de production, des pertes de productivité et des pertes de vies humaines.

- Pertes de production, pertes de productivité

La maladie et les traitements peuvent avoir un impact sur la productivité des patients actifs, et, partant, sur la production de richesse au niveau national. La valorisation de la perte de productivité se fait par la mesure du nombre d'heures ou de journées de travail perdues à cause de la maladie et de sa prise en charge. La mesure de ce nombre doit, comme pour le temps hors travail, se faire grâce à des enquêtes *ad hoc*, dont la réalisation pose cependant des problèmes importants d'échantillonnage et de redressement, compte tenu des biais potentiels liés à l'activité professionnelle des personnes malades et aux mécanismes d'attribution d'arrêts maladie par les systèmes d'indemnisation. Trois méthodes coexistent pour la valorisation monétaire de ces pertes. La première, dite du capital humain, conduit à valoriser l'impact de la maladie par les pertes de production qu'elle induit, en multipliant le nombre de journées de travail perdues par la valeur de cette production. Cependant elle est d'une acceptabilité limitée pour les décideurs publics, car elle ne repose pas sur une identification réaliste de flux de ressources et de flux financiers. L'école, dite des « friction costs » [Koopmanschap 1995], propose de pallier le manque de réalisme de l'approche précédente en étudiant de façon empirique la façon dont les employeurs s'ajustent aux arrêts maladie. Les auteurs font remarquer qu'une absence au travail ne va pas se traduire nécessairement par une baisse de la production, soit que l'absence soit compensée par une augmentation de la productivité des autres employés, soit que l'employé rattrape son travail après son arrêt maladie. Eventuellement, il va s'écouler une période, dite de friction ou d'ajustement, au cours de laquelle l'employé ne sera pas remplacé. Ensuite, l'employeur procédera à un remplacement et supportera le coût d'une agence d'intérim et le coût de formation du remplaçant. Ces coûts seront d'autant plus élevés (et la période d'ajustement longue) que le marché du travail sera tendu. Par ailleurs, la méthode se propose de mesurer l'impact à moyen terme des arrêts maladie sur le marché du travail, et notamment des congés pour incapacité. Pour résumer, l'approche dit des coûts de friction considère que la perte de production n'est pas exactement proportionnelle au nombre de journées de travail, d'une part; d'autre part, elle propose une modélisation macro-économique de l'impact des arrêts maladie sur le marché du travail, et partant, sur le coût du travail et la compétitivité des entreprises. Elle requière donc

une étude spécifique et réactualisée de façon permanente pour être appliquée. La troisième approche est celle dérivée de la théorie du bien-être, et s'applique dans le cadre d'études coût par QALYS ou coût-bénéfice avec mesure de la propension à payer. Dans cette approche, les inconvénients liés aux arrêts de travail sont évalués en les intégrant dans l'évaluation qui est faite par les patients de leur état de santé suite à un traitement donné. Les coûts dits indirects sont donc inclus au dénominateur du ratio coût-résultat, et n'apparaissent pas de façon explicite. Les deux premières approches de la mesure des pertes de productivité et de production ne permettent de prendre en compte le travail non rémunéré, en particulier le travail domestique, ou le temps des personnes inactives, comme les personnes retraitées ou en dehors du marché du travail suite à un handicap. Une approche pragmatique classique est celle de la valorisation du « temps perdu », telle qu'elle a été décrite plus haut. Or, on pourrait faire l'hypothèse que les personnes retraitées en bonne santé ont des activités domestiques ou bénévoles qui contribuent à la richesse nationale. De même, on peut faire l'hypothèse qu'elles produisent des externalités de consommation, en utilisant le pouvoir d'achat de leurs retraites, qui est soit un revenu différé, soit une épargne forcée. Une approche pragmatique classique serait celle du comptage du temps perdu, telle qu'elle a été décrite pour les coûts directs non médicaux. L'approche « welfariste » permet en revanche d'intégrer cette évaluation du temps perdu par les patients eux-mêmes.

- Coût de la vie humaine.

La valorisation économique des pertes de vies humaines repose non seulement sur la valeur accordée dans les sociétés développées à la vie en tant que telle, mais également sur le constat du lien entre longévité et richesse. Il y a donc un lien entre le capital humain accumulé grâce à l'éducation et la santé, et la richesse d'une société. Dans un tel modèle, la mort prive la société d'une richesse à venir. Le calcul d'un ratio coût par année de vie gagnée sur la mort découle de cette analyse du lien entre capital humain et richesse. Le coût de la perte d'une vie humaine se mesure alors par la perte d'un revenu potentiel lié à la survie. Ce coût par an peut se calculer comme la somme actualisée des revenus sur une durée de vie égale à l'espérance de vie de la population, divisé par cette espérance de vie. Les revenus doivent s'entendre comme revenus bruts, après cotisations sociales mais avant impôt. Ce coût par année a l'avantage d'être le même quel que soit l'âge auquel le décès survient, la différence se faisant uniquement sur le nombre d'années de vie restant à vivre, moins grand pour les personnes âgées que pour les plus jeunes. Une alternative à l'approche du capital humain est celle qui dérive de la théorie du bien-être. Les bénéfices de la survie sont alors valorisés par la propension à payer des individus pour une année de vie supplémentaire, et cette valorisation

intègre leur état de santé. Dans cette approche, il convient de ne pas compter dans le bilan coût-bénéfice les revenus potentiels futurs liés à la survie, puisque leur valeur est prise en compte par la propension à payer des individus.

1.4.3.1.2.3. Coûts intangibles

Les coûts intangibles traduisent la perte de bien-être du patient et de son entourage, liée à la maladie, ce qui est susceptible de représenter un coût humain et psychologique (souffrance, douleur, perte de vie, etc.). Il est unanimement admis que ces éléments négatifs ne doivent pas être comptabilisés dans les coûts, mais dans les résultats, soit dans les études intégrant des notions de qualité de vie, soit dans les études coûts-bénéfices.

1.4.3.2. Types de conséquences ou résultats des options thérapeutiques et leurs mesures [CES 2003].

1.4.3.2.1. Efficacité

1.4.3.2.1.1. Définition de l'efficacité: efficacité expérimentale (efficacy) et efficacité en pratique courante (effectiveness)

Les études explicatives mesurent une efficacité expérimentale, au sens où leurs résultats sont obtenus dans des protocoles expérimentaux ou dans des situations de prise en charge contrôlée. Ces résultats ne peuvent donc être tenus pour complètement équivalents à une mesure d'efficacité réelle. Or, c'est cette efficacité en pratique courante qui intéresse le patient, le médecin et le décideur. A partir du modèle idéal de l'efficacité théorique ou expérimentale (efficacy) qui implique une sélection de patients, régie par des règles précises d'inclusion et d'exclusion, ainsi que leur randomisation et le respect du double-aveugle, différentes déviations peuvent se produire qui affecteront la mesure de l'efficacité. Les dosages des produits prescrits peuvent ne pas correspondre à la pratique courante des médecins dans différents pays; la randomisation des patients et le principe du double aveugle ont pu ne pas être rigoureusement suivis; et surtout l'observance n'est pas respectée à 100% par ces patients dans les conditions réelles.

1.4.3.2.1.2. Indicateurs d'efficacité: efficacité finale (final endpoint), efficacité intermédiaire (intermediate endpoint) et efficacité de substitution (surrogate endpoint)

On distingue dans l'évaluation médicale les critères finaux (espérance de vie, vie sauvée, amélioration fonctionnelle, événements cliniques évités) et les critères de substitution, qui sont des critères dont il a été démontré que leur amélioration conduit *in fine* à l'amélioration des critères de santé (par exemple : réduction du niveau tensionnel ou du taux de cholestérol). A défaut de critères de substitution, on utilisera des critères intermédiaires, pour lesquels ce

lien n'a pas été démontré. L'utilisation d'indicateurs d'efficacité intermédiaire dans une évaluation économique soulève deux sortes de difficultés: une difficulté de comparaison (seuls les traitements ayant un impact sur le critère intermédiaire choisi pourront être comparés entre eux, ce qui exclut les traitements qui agissent sur d'autres paramètres mais qui ont néanmoins des effets sur la survenue des événements finaux); une difficulté d'interprétation économique d'une variation d'efficacité sur le critère intermédiaire (il est difficile de savoir ce que signifie en termes d'efficacité la valeur d'un abaissement de 20% de l'un de ces paramètres).

1.4.3.2.2. Qualité de vie

1.4.3.2.2.1. Définition de la qualité de vie liée à la santé

La qualité de la vie se définit comme la perception par les individus de leur état de vie, dans le contexte culturel et dans le système de valeurs dans lequel ils vivent, relativement à leurs espérances, standards et intérêts. Il est préférable cependant dans le domaine de la santé de se restreindre à l'analyse de la qualité de vie liée à la santé (health related quality of life); on ne retient que les éléments qui sont associés à la santé et à la prise en charge du patient. L'intérêt pour l'évaluation de la qualité de la vie liée à la santé s'est fortement accru, tant auprès des chercheurs, que des professionnels de santé ou des décideurs publics. Elle permet d'ajouter aux critères d'évaluation purement médicaux (souvent intermédiaires) des critères subjectifs sur les plans physique, social, affectif, etc. Elle fournit donc une appréciation du patient (ou d'un membre de la société) sur les diverses conséquences de la maladie et de sa prise en charge. La qualité de la vie est un critère de résultat légitime dans une évaluation économique. L'évaluation de la qualité de vie renvoie à une vision de la santé moins restrictive que celle de l'« absence de maladie », ce qui fait qu'elle est particulièrement adaptée dans le cas des pathologies chroniques ou récurrentes. Deux approches proposent des méthodes qui intègrent la qualité de vie: l'approche psychométrique qui produit des mesures de qualité de vie à partir de questionnaires; l'approche économique qui produit des mesures d'utilité à partir de méthodes de révélation des préférences. L'évaluation de la qualité de la vie offre une approche pertinente et validée pour la plupart des pathologies ou processus de soins alors que les méthodes de révélation des préférences font encore l'objet de nombreux débats théoriques.

1.4.3.2.2.2. Mesure de la qualité de vie: l'approche psychométrique

Un outil d'évaluation de la qualité de vie est constitué d'un support permettant de décrire les états de santé et d'une procédure de calcul permettant d'associer une valeur numérique qualitative à l'état de santé. Lorsqu'un outil est choisi, les conditions d'utilisation doivent être respectées, particulièrement : la population-cible, la pathologie, le mode d'administration, les

règles de calcul du score et les règles d'interprétation des résultats. Les questionnaires génériques de qualité de vie sont des instruments élaborés pour correspondre à un large spectre de traitements ou de pathologies avec des degrés de sévérité différents, au contraire des instruments spécifiques qui sont réservés à une pathologie particulière. Il est recommandé d'utiliser un instrument spécifique quand l'objet de l'étude est de comparer plusieurs stratégies pour une pathologie donnée; il est recommandé d'utiliser un instrument générique quand l'objet de l'étude est de pouvoir comparer plusieurs pathologies, modalités de prise en charge, etc., ou quand aucun instrument spécifique n'est disponible pour la population considérée.

1.4.3.2.2.3. Utilité

Dans le domaine de la santé, l'utilité exprime les préférences des individus (patients, population générale) à l'égard des différents états de santé. Les méthodes développées par les économistes de la santé permettent de révéler ces préférences au travers de choix individuels.

-Définition de l'utilité

Il existe 3 types d'utilité :

- l'utilité cardinale (ou de ratio) est censée mesurer des intensités absolues de satisfaction (si l'utilité de A est égale à 3 fois l'utilité de B, l'état A est « 3 fois meilleur » que l'état B);
- l'utilité d'intervalle (ou neumannienne) est censée mesurer des intensités relatives, c'est-à-dire des variations de satisfaction (on pourra juste dire que l'écart entre l'utilité associée à l'état A et l'utilité associée à l'état B est trois fois supérieur à l'écart entre les utilités respectivement associées à l'état B et à l'état C);
- l'utilité ordinale n'autorise que l'utilisation de la relation d'ordre des nombres réels.

- Mesure de l'utilité: les méthodes de révélation des préférences

- Méthodes de loteries (standard gamble)

Cette méthode consiste à demander à un sujet s'il préfère le contrat N°1 suivant : « vivre avec certitude le reste de sa vie avec un handicap donné » ou le contrat N° 2 suivant : « subir une intervention qui lui permettra de vivre le reste de sa vie sans handicap en acceptant un risque 1-p de décéder ». On demande alors au sujet de déterminer la valeur p pour laquelle les contrats 1 et 2 lui paraissent équivalents. Cette valeur est supposée être l'utilité d'intervalle associée au handicap considéré. Pour cela, il est nécessaire d'admettre trois conditions :

* l'utilité de vivre sans handicap est égale à 1 et l'utilité de la mort est égale à 0 ;

* les préférences de l'individu sur ces contrats peuvent être représentées par une fonction d'utilité d'intervalle (existence d'une structure neumannienne sur l'ensemble des contrats et neutralité au risque en probabilité);

* l'utilité du handicap, dans un contexte où l'incertitude est absente, est égale à l'utilité du contrat N°1, alors que celle-ci est déterminée dans un contexte d'incertitude. En particulier, la condition de neutralité de l'individu au risque en probabilité n'étant que rarement vérifiée, elle compromet la validité de cette technique de mesure.

- Marchandage-temps (time trade-off)

Il s'agit de demander à un individu, dont l'espérance de vie est de t années, s'il préfère vivre ce temps t avec un handicap ou avoir une durée de vie inférieure mais en bonne santé. On cherche ainsi à révéler la durée t^* telle que: vivre un temps t^* en bonne santé est équivalente pour l'individu à vivre un temps t avec le handicap considéré.

Le quotient t/t^* est alors supposé être la valeur de l'utilité d'intervalle attribuée au handicap considéré.

- Echelles graduées (visual analog scale).

Cette méthode consiste à faire choisir directement au sujet l'état de santé où il se trouve sur une échelle normée. D'utilisation facile, aucune propriété métrique autre qu'ordinaire ne peut être cependant supposée.

- Systèmes de classification des états de santé

Ils proposent de calculer l'utilité attachée à un état de santé à partir des utilités attachées aux dimensions composant cet état de santé; ces utilités sont issues d'enquêtes en population générale grâce aux méthodes de révélation des préférences. L'utilité calculée est alors une évaluation de l'indice de préférence moyen qui serait attribué à cet état de santé par un échantillon aléatoire du grand public. Les principales méthodes sont le QWB (Quality of Well-Being), le HUI (Health Utility Index) et l'Euroqol.

1.4.3.2.3. QALY (Quality Adjusted Life Years)

Le résultat d'une stratégie thérapeutique peut être décrit selon plusieurs dimensions: économique, efficacité thérapeutique, impact sur la qualité de vie, sont les dimensions les plus utilisées. L'efficacité économique d'une stratégie thérapeutique est, comme il est d'usage, mesurée par le quotient de la valeur des moyens qu'elle a mobilisée par une mesure du résultat qu'elle a permis d'atteindre. Lorsque le résultat est décrit par plus d'une dimension, le calcul de ce quotient n'est envisageable que lorsqu'il est possible de réaliser une agrégation pertinente de ces dimensions en un critère numérique unique. L'approche QALYs (Quality Adjusted Life Years) propose une procédure qui vise à agréger un critère d'efficacité, en

général le nombre d'années de vie gagnées, avec un critère mesurant la qualité de vie dans laquelle ces années seront vécues. Par définition, la spécification de la fonction d'agrégation proposée par l'approche QALYs, pour agréger un gain de t années de vie, dans un état de vie dont la qualité est mesurée par le nombre q , est égale au produit de la durée t par la qualité de vie q .

1.4.3.2.4. Evaluation contingente (willingness to pay)

L'évaluation contingente permet de déterminer la disposition à payer (willingness to pay) d'un individu pour un bien sanitaire, en le plaçant dans la situation hypothétique d'un marché de la santé. C'est la méthode la plus cohérente avec les hypothèses de la théorie du bien-être. En répondant à des questions précises, l'individu révèle le montant maximal qu'il est prêt à payer pour obtenir un certain bénéfice. Cette approche autorise l'intégration des préférences individuelles dans des analyses de type coût-bénéfice et permet d'exprimer en termes monétaires un jugement global sur l'état de santé, y compris en termes de qualité de vie. Diverses méthodes sont possibles, par exemple le système des enchères et le système de la carte bancaire. Le système des enchères fonctionne de la manière suivante: on propose à l'individu d'acheter le droit de profiter d'un bien à un prix fixé arbitrairement. S'il accepte, on augmente le prix progressivement jusqu'à ce qu'il refuse. Plus coûteuse que le système qui consiste à demander directement à l'individu de choisir entre plusieurs montants (système de la carte bancaire), elle est cependant probablement moins biaisée.

1.4.4. Approche méthodologique de l'évaluation pharmaco-économique des stratégies antirétrovirales par modélisation

Le problème d'évaluation à long terme des résultats des traitements antirétroviraux reste posé. De nombreuses études observationnelles et les essais cliniques réalisés dans le contexte des pays à ressources limitées ont un horizon temporel assez court. Et plus est, les études de modélisation sont assez rares pour évaluer l'efficacité de ces traitements à long terme en Côte d'Ivoire. Tous ces facteurs limitent la mise à disposition de données d'aide à la décision pharmaco-économique pour évaluer l'efficacité à long terme des TAR. Tout cela met en exergue la nécessité encore plus accrue de réaliser des études de modélisation dans l'évaluation des TAR de première ligne dans le contexte de pays à ressources limitées. En effet l'extrapolation des données d'essais cliniques et/ou d'études observationnelles limitées dans le temps, s'avère donc nécessaire en utilisant des modèles pour évaluer à long terme ces stratégies thérapeutiques en termes d'efficacité, de coût et de qualité de vie des patients. La recommandation de ces traitements sur le plan local ne doit pas toujours s'appuyer de façon

systematique sur des raisons générales mais doit être sous-tendue aussi par des résultats d'évaluation interne à chaque pays.

1.4.4.1. Les avantages des modèles analytiques de décision au cours des étapes de l'évaluation économique [Briggs 1998].

Sculpher et al. [Sculpher 1997] ont décrit quatre étapes de l'évaluation économique, et la modélisation des analyses de décisions a un rôle important à jouer à chaque étape. La modélisation a un rôle majeur au stade I, qui se caractérise par une grande incertitude sur les variables particulières, notamment sur le coût et l'efficacité de la nouvelle stratégie. Les modèles fournissent un moyen systématique de gérer l'incertitude en utilisant l'analyse de sensibilité et de seuil. Actuellement, quelques évaluations au stade I sont entreprises mais sont encore moins publiées. Les compagnies pharmaceutiques commencent à utiliser ce type d'analyse avant d'importants investissements dans les étapes II et III des essais afin d'appréhender la probabilité qu'un nouveau médicament soit coût-efficace à des niveaux particuliers de prix [Clemens 1993]. L'évaluation économique de phase II est nécessaire sur toutes les technologies qui, sur la base des analyses effectuées au stade I, ont été considérées comme offrant une certaine latitude pour être plus rentables que les interventions existantes. Cette étape de l'analyse est généralement effectuée lorsque l'intervention est utilisée sur des patients dans un des centres spécialisés qui produisent des données sous forme de séries de cas et de petits essais randomisés. Encore une fois, la modélisation est essentielle à ce stade de l'analyse. L'un des rôles majeurs du modèle est d'aider à la conception de l'évaluation économique basée sur l'essai. Par exemple, les modèles peuvent identifier les paramètres spécifiques auxquels le rapport coût-efficacité de la nouvelle intervention est susceptible d'être sensible, et cela peut aider dans les décisions concernant la collecte des données et la détermination de la taille d'échantillon dans les futurs essais. En effet, les modèles de l'étape II peuvent être utilisés pour évaluer formellement la rentabilité des essais proposés par l'évaluation du coût de l'information supplémentaire qu'ils fournissent [Torgerson 1996, Townsend 1997]. L'évaluation économique de l'étape III est probablement la plus répandue en terme de publications. Bien que l'essai randomisé soit largement considéré comme le moyen idéal de collecte de données pour cette étape de l'analyse, le modèle a encore un rôle majeur. Souvent, l'analyse de l'étape III est basée sur la synthèse des données provenant de diverses sources. En effet, compte tenu de la volonté de ne pas surcharger les essais avec d'énormes quantités de données collectées et d'accroître la généralisation de l'analyse, les essais peuvent ne pas être le moyen idéal pour la collecte de toutes les données pour l'analyse économique. Les modèles sont également un élément important de l'analyse de l'étape III

lorsque les données concernent seulement une mesure intermédiaire des résultats. Dans ces circonstances, les modèles peuvent estimer les effets des changements de ce résultat clinique sur les coûts à long terme, la morbidité et la mortalité de la maladie. Même si ces expériences ne se poursuivent pas assez longtemps pour avoir la mortalité comme mesure importante des résultats [Shepherd 1995, SSSSG 1994], les évaluations économiques seront très probablement concernées par les coûts et l'efficacité pendant la durée de vie, et donc devront utiliser des techniques de modélisation pour extrapoler les résultats observés [Johannesson 1997]. Bien entendu, de nombreuses évaluations de l'étape III sont fondées sur des horizons temporels beaucoup plus courts, le plus souvent reflétant la collecte des données cliniques dans les essais, avec seulement un suivi de 1 ou 2 ans. Encore une fois, dans cette situation, la modélisation peut être utilisée pour extrapoler les estimations de coûts et l'efficacité sur un horizon temporel plus long en utilisant les données épidémiologiques et de l'histoire naturelle de la maladie qui sont disponibles. L'analyse de l'étape IV porte sur l'évaluation de la rentabilité des interventions quand elles sont utilisées en pratique clinique courante. Beaucoup d'analyses de l'étape III sont basées sur les essais cliniques menés dans des contextes cliniques artificiels impliquant des patients non représentatifs pouvant produire des estimations inappropriées de la rentabilité des interventions quand elles sont largement répandues dans la pratique clinique. Dans cette situation, les modèles peuvent être utilisés comme cadre pour la synthèse des données de routine pour explorer comment les données recueillies à partir de plusieurs centres après l'essai, pourraient modifier les résultats de l'analyse de l'étape III [Bryan 1997].

1.4.4.2. Structures de base des modèles pour la thérapie antirétrovirale [Hellinger 2006].

Les modèles sont utilisés lorsque les données nécessaires pour résoudre directement une question ne sont pas disponibles. Comme les données sur les prestations reçues par les patients atteints du VIH depuis le moment de l'infection jusqu'à la mort sont rarement disponibles, les analystes s'appuient sur des modèles pour étudier le coût du VIH/sida [Moyle 1999, Sonnenberg 1993, Beck 2001, Moore 1996, Schackman 2002a, Yazdanpanah 2002]. Les modèles utilisés pour examiner l'évolution et le coût de l'infection au VIH se focalisent sur quatre tâches de base. Premièrement, ils définissent les états de la maladie par lesquels les patients infectés au VIH passent. Deuxièmement, ils précisent la durée du temps passé dans chaque étape. Troisièmement, ils évaluent le nombre et les types de ressources utilisées à chaque étape. Et quatrièmement, ils attachent une unité de prix standard pour chaque ressource. En outre, certains modèles attribuent une valeur d'utilité de santé à chaque stade de la maladie de sorte que le coût par QALY à travers une variété de stratégies de traitement

possibles peut être évalué. Les premiers modèles des coûts de l'infection au VIH ont associé des estimations du coût du traitement des patients atteints du VIH dans quelques stades de la maladie (généralement définis en utilisant le taux de CD4 et l'état sida) avec les prévisions du temps moyen passé à chaque stade afin d'obtenir des estimations des coûts des soins par an et par durée de vie des patients atteints du VIH sous traitement [Hellinger 1993, Scitovsky 1987, Scitovsky 1989]. Comme la complexité du traitement du VIH s'est accru avec la disponibilité de nouveaux et plus puissants antirétroviraux, les analystes ont changé à partir de modèles décrivant une évolution singulière de la maladie pour tous les patients (par exemple les modèles qui ont défini un certain nombre de stades de la maladie où tous les patients hospitalisés sont passés par les mêmes étapes à la même vitesse et avec les mêmes frais) à des modèles qui ont spécifié des probabilités de transition d'un état à un autre basés sur les niveaux de taux de CD4 d'un patient, la charge virale et d'autres facteurs [Bozzette 1998, Gebo 1999, Shapiro 1999, Freedberg 2001, Beck 2004, Paltiel 2005, Sanders 2005]. Presque tous les modèles récents utilisés pour étudier la progression de l'infection au VIH ont été des modèles de Markov. Ces modèles supposent que le patient dans un état donné de santé ne peut changer d'états qu'une fois au cours de chaque cycle, que l'horizon temporel comporte des cycles de temps de durée égale (par exemple, mensuel, annuel), que chaque cycle a une utilité spécifique, que les patients peuvent rester dans le même état de santé d'un cycle à l'autre et que la probabilité de progression clinique ne dépend que de l'état de santé actuel et non pas sur les antécédents du patient (cette dernière hypothèse est appelée l'hypothèse markovienne) [Sonnenberg 1993]. Néanmoins, les modèles de Markov peuvent « englober » l'histoire d'un patient par exponentiation du nombre d'états de santé. Par exemple, un état de santé avec un taux de CD4 $<50/\text{mm}^3$ peut en fait comprendre plusieurs états de santé selon qu'il n'y avait pas d'antécédents d'infection opportuniste (de pneumonie à *Pneumocystis carinii*, de toxoplasmose, etc). Les données utilisées pour estimer les probabilités de transition ont été obtenues principalement à partir des essais cliniques. Toutefois, les données sur l'impact du traitement par association d'antirétroviraux obtenues à partir des essais cliniques couvrent généralement une période de temps relativement court. Par conséquent, les études de coûts de l'infection au VIH simulent en général le coût et les conséquences cliniques de soins sur des périodes beaucoup plus longues. Moore [Moore 2000] a observé que "par conséquent les analyses utilisant la survie ou la progression de la maladie sont limitées par la durée réelle de suivi, et les modèles doivent utiliser des hypothèses pour projeter les résultats à long terme."

1.4.4.3. Modélisation markovienne pour l'évaluation économique.

Les modèles de Markov ont une longue histoire d'utilisation dans des structures de décision en santé, y compris les applications cliniques et épidémiologiques [Michaels 1993, Barnhart 1996]. Les économistes de la santé utilisent également des modèles de Markov largement dans les études d'évaluation économique [Ludbrook 1981, Hillner 1995, Sculpher 1996, Briggs 1996]. Beck et Pauker [Beck 1983] ont été les premiers à introduire les modèles de Markov dans l'analyse clinique en 1983. Cette technique permet de simuler le devenir d'un malade au décours d'une décision thérapeutique et de formuler un pronostic sur le résultat à long terme du traitement. La modélisation serait sans contenu et sans objet si elle ne s'appuyait pas sur la réalité clinique de l'histoire de la maladie. Le chercheur, qu'il soit économiste ou clinicien, se doit d'alimenter la simulation qu'il a construit par des données précises, exactes et validées. Un modèle détaché de l'épidémiologie clinique ne peut fournir aucun résultat fiable [Launois 1999b]. Les modèles de Markov sont généralement utilisées pour représenter des processus stochastiques, qui sont des processus aléatoires qui évoluent au fil du temps. Dans le domaine de l'analyse de décision médicale, ils sont particulièrement adaptés à la modélisation de la progression de maladie chronique. La maladie en question est divisée en états distincts et des probabilités de transition sont attribuées aux mouvements entre ces états sur une période de temps discret connue tel qu'un «cycle de Markov». En attachant des estimations des ressources utilisées et des résultats de santé aux états et aux transitions dans le modèle, puis en faisant tourner le modèle sur un grand nombre de cycles, il est possible d'estimer les coûts et les résultats à long terme associés à une maladie et une intervention particulière de santé [Briggs 1998]. Un arbre de décision est une représentation graphique des conséquences d'une décision thérapeutique. Les nœuds de probabilité, ou nœuds de chance, permettent d'intégrer la fréquence des événements attendus : taux de succès, d'échec, de guérison, de récurrence, etc. A l'issue de cette série de probabilités, une ou plusieurs valeurs peuvent être attachées au résultat finalement atteint. Il peut s'agir d'une efficacité, d'une utilité et/ou d'un coût monétaire. Les modèles de Markov sont d'une construction graphique similaire à celle des arbres de décision, mais ils incorporent la notion de temps sous forme de cycle. Celle-ci est intégrée sous forme d'un processus récursif appelé chaîne de Markov. Ce processus est défini par cinq éléments: un ensemble de dates, des états, des actions, des probabilités de transition et des « récompenses » (ou « *rewards* »). Classiquement, un état absorbant doit être inclus : tout patient rejoignant cet état ne peut le quitter. Schématiquement, un modèle de Markov permet de simuler le cheminement d'individus parmi un nombre fini d'états, et donc d'accumuler les « récompenses » liées à ce

cheminement: par exemple des années de vies sauvées, des QALYs, mais également des coûts. Sans entrer dans le détail mathématique de ce type de modèle, leur propriété fondamentale est de se fonder sur des processus « sans mémoire ». Ainsi, le nombre de patients présents dans un état A au temps t dépend uniquement du nombre de patients présents dans l'état A au temps $t-1$ et de la probabilité d'entrer dans l'état A (ou d'en sortir) au temps t . Cette simplification représente une limite importante quand il s'agit de modéliser des pathologies dont les conséquences, pour un patient donné, peuvent évoluer au cours du temps (par exemple lorsqu'il s'agit d'intégrer l'ancienneté du diagnostic). Il est alors possible d'intégrer une « mémoire » au modèle, et l'on parle dès lors de processus semi-markovien. Qu'il s'agisse d'arbres de décision ou de modèles de Markov, la question de l'intégration de l'incertitude entachant les résultats reste un problème méthodologique majeur [CES 2003].

1.4.4.4. États de Markov [Briggs 1998].

Lors de la construction d'un modèle de Markov lié à l'évolution d'une maladie, la première tâche est de définir la maladie en termes de différents états de santé. Ces états devraient être choisis pour représenter, sur le plan clinique et économique, des événements importants dans l'évolution de la maladie qui doit être modélisée. Les états devraient également être mutuellement exclusifs, puisque l'une des exigences d'un modèle de Markov est que le patient ne peut pas être dans plus d'un état à un moment donné. Toutefois, il est supposé que les patients ne guérissent pas de la progression de la maladie, par conséquent, les transitions de mort à l'état de progression de la maladie, de l'état de progression de la maladie à l'état asymptomatique ou de mort à l'état asymptomatique, sont exclus. En outre, depuis que la probabilité de transiter entre états dans chaque cycle doit être égale à 1 (puisque les patients doivent être dans un et un seul état à un moment donné), la probabilité de rester dans le même état dans un cycle donné est simplement égal à un moins la probabilité de quitter cet état. Une limitation importante du modèle de Markov est que la probabilité de sortir d'un état ne dépend pas des états qu'un patient peut avoir vécu avant d'entrer dans cet état. C'est la caractéristique « sans mémoire » des modèles de Markov qui est souvent désigné comme « hypothèse markovienne ».

1.4.4.5. Calcul des probabilités de transition [Launois 1999]

Une probabilité de transition est égale à la somme du produit des probabilités relevées sur les chemins qui partent de tous les états de santé possibles pour arriver à un état de santé donné. La probabilité qui s'attache à chaque état indique la proportion des malades qui s'y trouvent. Si l'on multiplie sa valeur par l'utilité correspondante, on obtient l'utilité de cet état. L'utilité de chacun des états est additionnée sur l'ensemble de ceux-ci (Utilité du cycle), puis s'ajoute

à la production de santé du cycle précédent afin de calculer l'utilité totale après plusieurs simulations. Les données médicales utilisables dans un modèle se présentent le plus souvent en terme d'incidences cumulatives ou sous la forme de taux d'incidence. Dans le premier cas, l'horizon retenu dans les essais ou les registres ne coïncide que par hasard avec la longueur du cycle choisie pour la modélisation. Il est souvent nécessaire de rétropoler les données disponibles sur des périodes plus courtes. Dans le second cas, les taux publiés ont une valeur comprise entre 0 et l'infini, alors que les probabilités requises doivent être comprises entre 0 et 1. Il faut de ce fait transformer les taux en probabilités.

Deux méthodes sont souvent utilisées pour la détermination des probabilités de transition : méthode actuarielle et méthode DEALE. Les principales formules sont présentées dans le tableau 1.12.

Tableau 1.12. Principales formules des deux méthodes de calcul des probabilités de transition

	Cas général	Si $\forall i, p_i = p$	Probabilité de transition
Méthode actuarielle	$P(t_0, t_j) = 1 - \prod_{i=1}^j (1 - p_i)$	$P(t_0, t_j) = 1 - (1 - p)^j$	$p = 1 - (1 - P(t_0, t_j))^{\frac{1}{j}}$
Méthode DEALE	$P(t_0, t) = 1 - e^{-\sum_{i=1}^j \mu_i \Delta t_i}$	$P(t_0, t) = 1 - e^{-\mu^* j}$	$\mu = \frac{-\ln(1 - P(t_0, t))}{j}$ ou encore $p = 1 - e^{-\mu}$

1.4.4.6. Attachement de poids au modèle de Markov [Briggs 1998]

Afin de compléter le modèle de Markov, il est nécessaire de fixer des poids au modèle pour le coût et les valeurs des résultats de santé. Le meilleur moyen de voir cela est en termes de prédiction de l'espérance de vie à partir du modèle. Un poids de 1 est associé à chaque état du modèle dans lequel le patient est vivant et un poids de 0 est attaché à l'état de mort. En faisant tourner le modèle sur un grand nombre de cycles et en additionnant les poids à travers ces cycles, cela donne une estimation de l'espérance de vie moyenne des patients en termes de longueur de cycle du modèle. Cela peut alors être multiplié par la longueur du cycle en années pour donner l'espérance de vie en années. Dans l'évaluation économique, les analystes sont souvent intéressés non seulement par l'espérance de vie, mais aussi par la qualité de vie ajustée sur l'année (QALY). Les coûts des dépenses de 1 cycle dans chacun des états du modèle sont attachés à cet état, le modèle est exécuté sur un grand nombre de cycles et le coût total est obtenu en les additionnant à travers ces cycles. Toutefois, en calculant les coûts, il est souvent utile de joindre les coûts non seulement aux états du modèle, mais aussi à des transitions entre les états, qui pourraient représenter des événements particuliers liés au traitement.

2. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4

2.1. Introduction

Dans l'infection par le VIH/sida, l'évaluation clinique initiale à la recherche de circonstances particulières concomitantes (ex. : hépatite B, hépatite C, tuberculose, etc.) et la recherche d'éventuelles infections (infections bactériennes, candidose buccale, et/ou toute autre infection opportuniste) au cours du traitement sont primordiales au cours du suivi des patients. Mais la mesure plasmatique de la charge virale et la numération de lymphocytes CD4 constituent les principaux biomarqueurs utilisés dans le suivi des patients. La mesure des taux de CD4 et surtout l'évolution de ces taux sont parmi les variables les plus pronostiques de la progression clinique en absence ou au cours des traitements antirétroviraux; l'initiation et la modification de ces traitements sont orientées par la valeur et/ou l'évolution de ce marqueur immunologique [Chene 1998, Monforte 1999, Hogg 2001, Binquet 2001, Bogaards 2003, Pirzada 2006, Bosch 2006, Sungkanuparph 2007, Langford 2007, Yazdanpanah 2010]. Cette évolution, en particulier sous traitement antirétroviral, est au centre de l'intérêt de beaucoup d'études dont l'objectif principal est de connaître les déterminants de cette évolution [Wu 2001, Le Moing 2002, Garcia 2004, Thiébaut 2005a, Thiébaut 2005b, Kaufmann 2005, Schechter 2006, Mocroft 2007, Deuffic-Burban 2007]. En effet, la dynamique des critères cliniques et biologiques peut varier indépendamment de l'efficacité intrinsèque du traitement antirétroviral par l'influence d'autres paramètres propres au patient ou liés au contexte thérapeutique. En Côte d'Ivoire les études de modélisation dans le suivi bioclinique et thérapeutique des patients sont rares. L'étape de modélisation en recherche clinique reste fondamentale car elle permet de résumer par des modèles mathématiques la situation et tente d'y apporter une réponse rigoureuse, pouvant garantir l'efficacité du traitement antirétroviral. La recherche de déterminants délétères de l'évolution de marqueurs médicaux peut permettre d'optimiser l'efficacité thérapeutique. La taxinomie ou taxonomie qui signifie étymologiquement « science des lois de la classification » est constituée de différentes méthodes de classifications automatiques [Paturel 1979, Petit 2005a] L'évolution de données médicales quantitatives dans le temps peut être matérialisée par des courbes ou trajectoires. En regroupant les trajectoires qui se ressemblent en faisceaux homogènes, il est possible de faire ressortir des trajectoires-types ou méta-trajectoires. A ces méta-trajectoires, correspondent des classes de patients avec une évolution similaire de leurs données médicales. Il paraît alors intéressant d'affecter à ces classes, des caractéristiques particulières ou facteurs explicatifs. La détermination des facteurs favorables ou défavorables à l'évolution de certains paramètres médicaux quantitatifs, peut permettre d'optimiser le suivi de ces

patients par prédiction avant le début du traitement ou par déduction au cours de ce traitement. La modélisation liée à l'algorithme Non-Hiérarchique-Descendante (NHD) est une méthode adéquate de taxonomie pour rechercher des groupes indépendants de trajectoires liés à des groupes distincts de patients [Petit 2005a]. Elle a montré son intérêt dans la prédiction de la réanimation en urgence par l'analyse des déterminants des méta-trajectoires des taux de SpO₂ (oxymétrie) [Petit 2005b]. Il a été aussi décrit comme une nouvelle approche de data mining dans plusieurs applications en santé humanitaire [Prost 2003]. Le modèle répond au problème de la classification des PVVIH (patients vivant avec le VIH) selon l'évolution du marqueur immunologique sous traitement antirétroviral. Il est judicieux de détecter dans le suivi thérapeutique, les déterminants délétères de l'évolution du marqueur immunologique dans le suivi des patients afin d'optimiser leur réponse thérapeutique. L'intérêt de notre étude était donc de rechercher ces déterminants de manière collective par groupes de trajectoires similaires de taux de CD4, et non de façon individuelle. Il s'agit donc dans cette étude d'une modélisation de trajectoires des taux de CD4 pour l'évaluation de la réponse de la thérapie antirétrovirale dans des contextes cliniques, biologiques et thérapeutiques particuliers à l'aide d'un modèle de classification Non-Hiérarchique-Descendante (NHD).

2.2. Données biomédicales, variables retenues et tests statistiques

Les données biomédicales sous-tendant cette modélisation sont issues d'une base de données observationnelles longitudinales du suivi bioclinique et thérapeutique de patients sous antirétroviraux en ambulatoire pendant deux ans au moins. Cette étude observationnelle a été menée dans des structures accréditées dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH/sida à Abidjan: l'Unité des soins ambulatoires et conseils (USAC) et le Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan (CIRBA). Cette étude clinique était portée sur des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), âgés au minimum de 15 ans, de sexe indifférent dont la prise en charge thérapeutique a débuté en 2006-2007. Nous avons considéré des patients naïfs de tout traitement antirétroviral avant l'initiation de traitement. Les femmes enceintes étaient exclues de l'étude. La régularité dans le suivi médical avec respect des dates de visite a été le premier critère de sélection après l'analyse des dossiers médicaux. Les patients irréguliers dans les visites médicales ou perdus de vue ont été exclus de l'étude car le suivi doit être régulier pendant deux ans pour éviter des données biomédicales manquantes pendant cette période. Ces patients sont donc vivants pendant la période de suivi. L'observance a été évaluée tous les trois mois. Au niveau du médecin, elle a été appréciée selon les modalités suivantes: régularité dans les rendez-vous de suivi; interrogation du patient sur les recommandations du médecin concernant les posologies, les

conditions et horaires de prise des médicaments prescrits; dénombrement des médicaments mais pas systématique pour tous les patients, le patient est observant si prise >90% sur le total de ses comprimés. En cas de doute dû à un taux de CD4 stationnaire ou décroissant avec une charge virale élevée, le médecin appelle à la pharmacie pour s'informer sur la date du dernier passage du patient. Dans ce cas le patient est considéré d'office comme non-observant si non régulier à la pharmacie pour le renouvellement de ses médicaments. Le statut d'anémié avant le début de traitement a été défini selon les critères suivants: pour les hommes adultes (taux d'hémoglobine < 13 g/dl) et pour les femmes adultes non enceintes (taux d'hémoglobine < 12 g/dl) [Who/Unicef/Uno 1998]. Le taux d'hémoglobine constitue un bon paramètre de suivi des PVVIH. les patients les plus exposés à une anémie sévère au cours du traitement sont ceux qui ne présentent déjà pas de taux normal d'hémoglobine et qui sont quand même éligibles au traitement. Car une anémie importante avant le traitement (par exemple taux d'hémoglobine <7,5 g/dl) contre-indique déjà l'utilisation de certains antirétroviraux tels que la zidovudine utilisé fréquemment dans les régimes à base d'éfavirenz ou de névirapine. Ce qui explique les seuils élevés pour l'anémie pour nos patients qui doivent être mis sous traitement sans contre-indications. L'état général de base est dit bon [absence de la triade (asthénie, d'amaigrissement et d'adynamie)], moyen (signe modéré de la triade), ou mauvais (signe sévère de la triade). La numérotation des lymphocytes CD4 s'est faite par la technique de cytométrie en flux. Une base de données avec les caractéristiques socio-démographiques, biomédicales et thérapeutiques a été constituée. Les données biomédicales retenues pour le traitement des résultats concernent celles de M6 (sixième mois), M12 (douzième mois), M18 (dix-huitième mois) et M24 (vingt-quatrième mois) après le début du traitement et celles de M0 (avant l'initiation du traitement). En ce qui concerne les variables retenues dans l'étude, il faut souligner que dans le contexte de pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire, la détermination du taux de CD4 est recommandée en pratique courante, dans le suivi des PVVIH. Les trajectoires du taux de CD4 ont donc servi à la classification, mais d'autres variables affiliées à ce taux ont été utilisées pour caractériser les différentes classes à savoir les valeurs médianes du taux de CD4, du gain de CD4 (entre M0 et M24), du Nadir de CD4, du pic de CD4 au cours du traitement pour les valeurs considérées à M6, M12, M18 et M24. Nous avons également considéré d'autres paramètres de suivi: pourcentage de CD4, poids, gain de poids (entre M0 et M24), score de Karnofsky, taux d'hémoglobine, gain d'hémoglobine (entre M0 et M24), volume globulaire moyen (VGM) et gain de VGM (entre M0 et M24). L'observance a été également considérée. Des caractéristiques de base ont été considérées pour une analyse de corrélation avec les méta-trajectoires du taux de CD4: âge,

sexe, poids, état général, score Karnofsky, taux d'hémoglobine (anémie ou non), présence d'infections opportunistes (IO) avant TAHA. Les valeurs médianes ont été considérées pour les variables quantitatives, les pourcentages et les effectifs pour les variables qualitatives. Le logiciel SPSS version 14.0 a servi à faire les analyses statistiques. Le test de Fisher ou test exact de Fisher et le test de chi-2 ont été utilisés pour les variables qualitatives. Les tests de kruskal-wallis (comparaison de plus de deux groupes) et de Mann-Whitney (comparaison de deux groupes) ont été utilisés pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité était de 5% pour tous les tests. L'ACM (Analyse factorielle des Correspondances Multiples) a servi pour d'autres analyses pour expliciter les liaisons entre des variables et des classes patients selon leur méta-trajectoire de taux de CD4. Le logiciel SPAD 4 a servi à faire les analyses factorielles et les graphiques des plans factoriels.

2.3. Méthode NHD, trajectoires et méta-trajectoires du taux de CD4 dans l'évaluation de la réponse antirétrovirale.

On définit $I = \{1, \dots, i, \dots, n\}$ l'ensemble de ces trajectoires à classer et $E = \{a_1, a_2, \dots, a_n\}$ les ensembles des valeurs des critères d'efficacité, avec $a_i = \{a_{i1}, a_{i2}, \dots, a_{ip}\}$ l'ensemble des valeurs des critères d'efficacité pour un patient i donné: dans notre cas nous avons considéré un critère (taux de CD4) pour la classification. Il est nécessaire qu'à chaque point a_{ij} corresponde la même abscisse quelque soit le patient i : le critère d'efficacité doit être évalué à une périodicité commune pour tout patient. Nous avons considéré une périodicité semestrielle: le principal critère d'évaluation de la réponse antirétrovirale, le taux de CD4, est déterminé tous les six mois, comme la plupart d'autres critères biologiques de suivi. Le suivi clinique est généralement effectué tous les trois mois mais nous avons considéré les valeurs semestrielles des critères cliniques pour harmoniser la périodicité considérée pour toutes les variables. Des trajectoires similaires de taux de CD4 ont été modélisées en méta-trajectoires liées à des classes de patients. Dans un faisceau de trajectoires similaires, les valeurs du marqueur immunologique sont représentées par un centre de gravité à chaque période de suivi. Le profil d'une méta-trajectoire prend donc en compte les différents centres de gravité pendant la durée de suivi considérée. On dispose ainsi d'une tendance graphique de l'évolution du taux de CD4 sous traitement pour une classe de patients. A une méta-trajectoire donnée est assigné un ensemble de caractéristiques liées aux patients de cette classe sous forme de variables pouvant être qualitatives ou quantitatives. En dehors du taux de CD4 dont les valeurs à M0, M6, M12, M18, M24 ont permis de déterminer des trajectoires individuelles, les autres variables liées à des caractéristiques de base et de suivi du traitement n'ont donc pas servi pour la classification; elles ont servi qu'à donner une meilleure

description des classes. Les variables explicatives peuvent être déterminées à partir de l'ensemble des caractéristiques assignées à chaque groupe pour une méta-trajectoire donnée des taux de CD4. Ces variables explicatives sont statistiquement liées à la partition. La méthode NHD a été imaginée et développée par Fages [Paturel 1979]. La théorie de base de l'algorithme issu de cette méthode, tient compte des principaux paramètres suivants. En considérant P (Une partition généralement d'effectif q), A (une classe généralement d'effectif n), m_i (le poids d'un élément), m_A (le poids d'une classe c'est-à-dire la somme des poids de ses éléments):

on appelle partition de P sur un ensemble E; $P = \{A_i\}$ pour $i = 1 \dots q$ telle que :

$$\forall i = 1 \dots q \quad A_i \neq \emptyset$$

$$\bigcup_{i=1}^q A_i = E$$

$$A_i \cap A_j = \emptyset \quad \forall i \neq j$$

Le nombre q n'est pas connu a priori, dans ce cas c'est même une valeur à déterminer. On définit le centre de gravité de la classe A par:

$$g(A) = \frac{(\sum_{i=1}^n m_i a_i)}{m_A}.$$

L'inertie (correspondant à la moyenne des carrés des distances des points de la classe A au centre de gravité du nuage) est donnée par:

$$I(A) = \sum_{i=1}^n m_i d^2(a_i, g(A)).$$

L'inertie est un nombre réel. Elle mesure la dispersion d'un nuage de points. Nous avons utilisé l'inertie comme la dispersion au niveau de l'algorithme de classification NHD.

On appelle distance sur un ensemble E une application $d : E \times E \rightarrow \mathbb{R}^+$ telle que:

$$\begin{aligned} \forall x, y \in E, d(x, y) &= d(y, x) \text{ (symétrie)} \\ \forall x, y \in E, d(x, y) &= 0 \Leftrightarrow x = y \\ \forall x, y, z \in E, d(x, z) &\leq d(x, y) + d(y, z) \text{ (inégalité triangulaire)} \end{aligned}$$

L'option de la distance euclidienne a été choisie dans l'algorithme de classification NHD:

$$d(a, b) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2}.$$

La somme des inerties de chaque classe est l'inertie intra-classes:

$$I_w = \sum_{i=1}^q I(A_i) \text{ (within).}$$

Si le nuage de points est constitué de k classes notées A_1, A_2, \dots, A_k , celles-ci seront d'autant plus homogènes que les inerties de chaque classe respectivement $I(A_1), I(A_2), \dots, I(A_k)$ calculées par rapport à leurs centres de gravité respectifs $g(A_1), g(A_2), \dots, g(A_k)$, sont faibles. La dispersion des classes par rapport au centre de gravité du nuage s'appelle l'inertie inter-classes et est définie par :

$$I_B = \sum_{i=1}^q m_{A_i} d^2(g(A_i), g(E)) \text{ (between).}$$

Le pouvoir explicatif ou score de partition est défini comme le rapport entre l'inertie inter-classes et l'inertie totale donc:

$$P_E = I_B / I(E) = I_B / I_w + I_B \text{ car } I(E) = I_B + I_w.$$

La qualité de cette partition est déterminée par le score de partition évoluant de 0 à 1. Le score de partition dont la valeur est proche de 1 implique une bonne séparation des groupes.

Une partition localement optimale est une partition $P = \{A_1, \dots, A_q\}$ telle que:

$$\forall i, j, \forall x \in A_i \quad D(A_i) + D(A_j) \leq D(A_i - \{x\}) + D(A_i \cup \{x\})$$

L'approche classique de la classification NHD impose à l'utilisateur plusieurs analyses avec différents nombres de classes. En solution à ce problème, la diminution de l'inertie inter-classe permet d'arrêter le processus de classification : quand cette diminution n'est plus significative, le nombre de classes obtenues est satisfaisant. L'aspect incrémental de l'algorithme est très pratique, car il permet de retrouver les partitions successives pour différents nombres de classes (de la partition en 2 classes à celle en q_{\max} classes).

L'algorithme stoppe lorsque :

$$\frac{I_B(P_n) - I_B(P_{n+1})}{I_B(P_n)} < d$$

(d est un seuil fixé par l'utilisateur et I_B l'inertie inter-classes de la partition).

On appelle cette méthode, la méthode NHD incrémentale. Les résultats sont satisfaisants pour un seuil fixé à 0,1 [Petit 2005a].

L'écart entre deux classes disjointes est défini de la manière suivante :

$$\forall A, B \in P, A \cap B = \emptyset, \quad \delta(A, B) = D(A \cup B) - D(A) - D(B)$$

On appelle élément lâche d'une classe A tout élément x_A tel que :

$$D(A - \{x_A\}) = \min\{D(A - \{x\}), x \in A\}$$

C'est l'élément qui contribue le plus à la dispersion.

On appelle élément centré d'une classe A tout élément x_A' tel que :

$$D(A - \{x_A'\}) = \max\{D(A - \{x\}), x \in A\} ; \text{ soient } A, B \in P \text{ tels que } A \cap B = \emptyset \text{ et } x \in A,$$

Nous utiliserons par la suite l'algorithme NHD avec les paramètres suivants : méthode incrémental, inertie comme dispersion, distance euclidienne, paramètre d'arrêt à 0,1 ; rejet à 0,3 et 1 comme effectif minimum par classe. Le modèle de taxonomie des trajectoires d'indicateurs biomédicaux utilisé est un algorithme conçu dans un environnement Windows et écrit en Java à partir de la théorie de la classification NHD [21]. Quand le modèle NHD de taxonomie est utilisé, la première chose décrite est l'arborescence qui tient compte de divers niveaux de classification avec un nombre q de classes croissant d'une partition à l'autre. A chaque partition est assignée un score ou pouvoir explicatif. L'algorithme du modèle NHD arrête la classification quand un niveau q a été reconnu comme optimal.

2.4. Étude de la réponse des régimes antirétroviraux à base d'Efavirenz ou de Névirapine par taxonomie des méta-trajectoires de taux de CD4

Les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) constituent une classe clé d'antirétroviraux (ARV) efficaces entrant dans la composition des schémas thérapeutiques de première intention combinés à une base de deux INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse). Ils permettent d'élaborer relativement facilement des schémas thérapeutiques initiaux pas trop complexes. L'éfavirenz (EFV) et la névirapine (NVP) sont les deux INNTI utilisés en première ligne dans le contexte de pays à ressources limitées. La NVP depuis sa première description en tant que INNTI [Merluzzi 1990] et l'EFV ont une efficacité prouvée quand ils sont utilisés dans des schémas thérapeutiques en combinaisons appropriées. Et ces deux INNTI sont d'efficacité équivalente. Un grand essai randomisé a comparé éfavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine [Eth 2004]. Cet essai a montré que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant la névirapine et ceux qui recevaient l'éfavirenz. Ces deux INNTI peuvent se substituer l'un à l'autre en cas de mauvaise tolérance, par exemple en cas de toxicité persistante et sévère de l'éfavirenz sur le système nerveux central; même s'il a été noté des éruptions cutanées plus significatives sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 CD4/mm³ [Eth 2005]. Un régime antirétroviral à base d'EFV préserve les inhibiteurs des protéases (IP) pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention avec un risque de toxicité hépatique moins élevé qu'avec la NVP. L'éfavirenz est généralement bien toléré. Dans un essai clinique décrivant la tolérance à court terme de l'éfavirenz (AZT-3TC-efavirenz) chez des patients adultes à Abidjan, des symptômes subjectifs ont été souvent auto-déclarés, mais aucun effet indésirable grave a été notifié et aucune modification de traitement n'a été décidée [Danel 2003]. L'éfavirenz est également l'INNTI de premier choix chez les patients présentant une co-infection tuberculose et VIH qui reçoivent un traitement à base de rifampicine [Lucas 2001, Diomande 2003, Katzenstein 2003, OMS 2008a]. On estime que 22% des cas de tuberculose en Afrique surviennent chez des personnes vivant avec le VIH; dans certains pays de la région ce chiffre peut atteindre 70% [OMS 2008b]. Alors que la NVP reste l'INNTI privilégié pour les femmes en cas de grossesse potentielle ou au cours de leur premier trimestre de grossesse, l'EFV devant être écarté du fait de son effet tératogène [OMS 2008a]. La Névirapine est largement disponible et a un coût moins élevé que l'EFV. De plus, une expérience importante a été accumulée quant à son utilisation dans les pays en situation de ressources limitées. Cependant l'efficience des régimse antirétroviraux à base d'Efavirenz ou

de Névirapine dans ces pays, passe nécessairement par la recherche de déterminants limitant l'optimisation thérapeutique. Cela permettra de limiter toute pharmacorésistance croisée dans le groupe des INNTI. En Côte d'Ivoire un patient adulte VIH1 sans particularité (par exemple sans grossesse) peut donc utiliser en première ligne une des deux alternatives de l'association 2INTI+1INNTI à savoir 2INTI + EFV ou 2INTI + NVP. Nous nous sommes intéressés à l'étude de la réponse thérapeutique de ces deux associations par le modèle NHD de taxonomie des trajectoires de taux de CD4, afin d'en rechercher les déterminants par classe de patients naïfs symptomatiques à Abidjan (Côte d'Ivoire). Les patients pauci-symptomatiques sont au stade clinique B (CDC 1993) et sont éligibles au traitement avec un taux de CD4 base $< 350/\text{mm}^3$ [Eholie 2005]. Il s'agit de patients symptomatiques mais qui ne présentent pas d'événements classant sida c'est-à-dire dont la clinique ne justifie pas de les considérer au stade sida. La première raison qui justifie leur choix est leur importance parmi les patients sélectionnés dans l'étude clinique, la deuxième raison est qu'ils sont en progression clinique défavorable dans l'histoire naturelle du VIH/sida. D'où l'importance d'optimiser leur suivi thérapeutique en recherchant des déterminants délétères d'une bonne réponse immunologique pour éviter une progression vers le stade ultime de sida. Dans notre base de données, nous avons sélectionné pour cette étude, les patients pauci-symptomatiques sous régime antirétroviral à base d'éfavirenz au nombre de 87 et ceux sous régime antirétroviral à base de névirapine au nombre de 164. La taxonomie des trajectoires de taux de CD4 en méta-trajectoires par le modèle NHD a été appliquée à l'ensemble des patients sous régime ARV à base d'Efavirenz et à des groupes de patients sous régime ARV à base de Névirapine repartis selon leur taux de CD4 base ($< 100/\text{mm}^3$, $100-200/\text{mm}^3$ ou $> 200/\text{mm}^3$). Ces approches distinctes d'application du modèle de taxonomie dans l'étude de la réponse de ces deux régimes ARV se justifient par le fait qu'ils ont des réponses équivalentes. Il est apparu alors intéressant d'étudier sous des angles différents la réponse de ces traitements avec la modélisation des trajectoires de taux de CD4.

2.4.1. Résultats de la modélisation des trajectoires de taux de CD4 en réponse au régime ARV à base d'Efavirenz

2.4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base

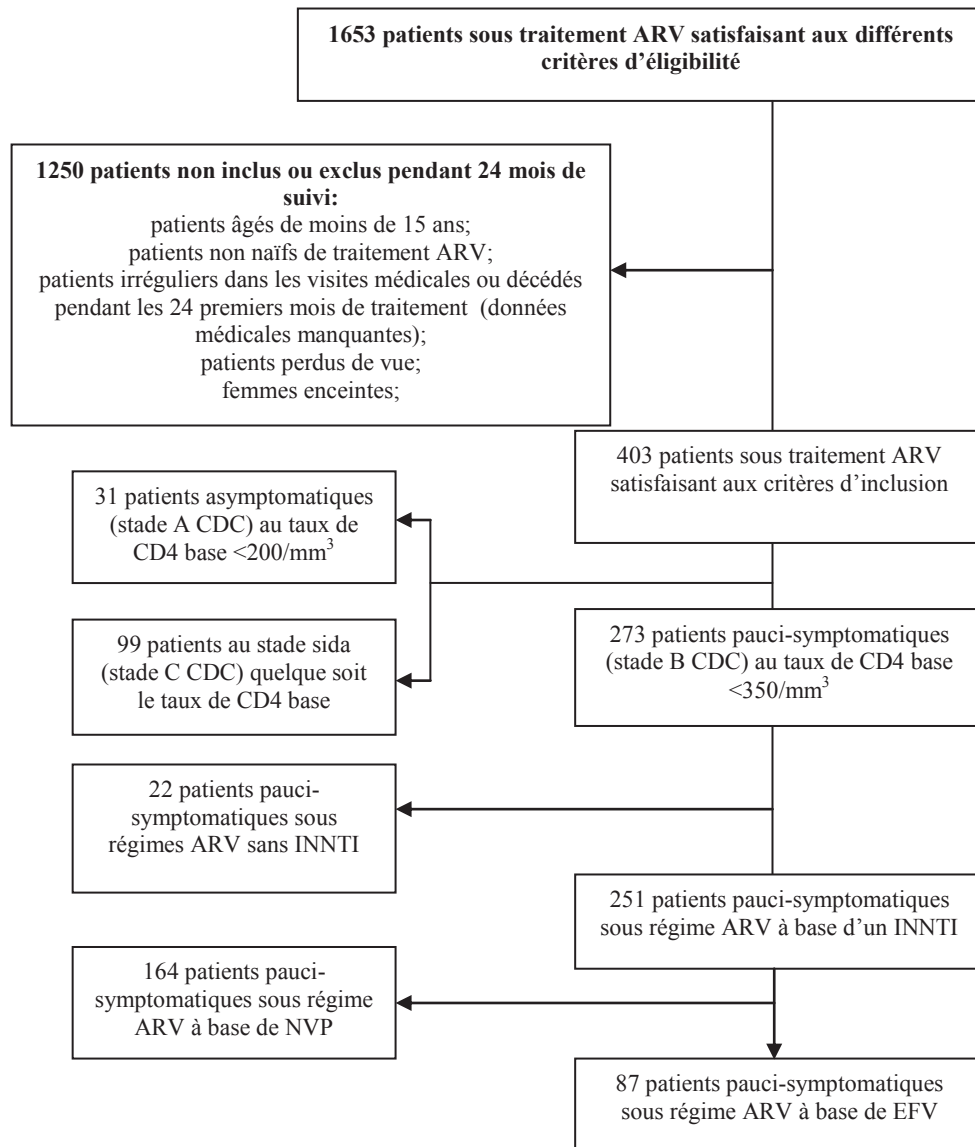


Figure 2.1. Diagramme de sélection des patients sous régime ARV à base d'Efavirenz

Un total de 87 patients a été sélectionné dans cette étude. Ces patients sont tous paucisymptomatiques (stade CDC B) et éligibles au traitement c'est-à-dire un taux de CD4 base inférieur à 350 mm^3 . Leur régime antirétroviral était à base de EFV (INNTI) associé à 2 INTI : AZT+3TC (43,7%) ou D4T+3TC (56,3%). L'âge médian était de 42 ans et 46% était de sexe féminin. Les caractéristiques de base des patients sont présentées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1. Caractéristiques de base des patients

Caractéristiques	n(%) ou médiane(IQR)
Sexe féminin n(%)	40 (46)
Bon état général n(%)	53 (60,9)
Présence d'IO avant ARV n(%)	32 (36,8)
AZT+3TC+EFV n(%)	38 (43,7)
D4T+3TC+EFV n(%)	49 (56,3)
Prophylaxie au cotrimoxazole n(%)	86 (98,9)
Age (ans) à l'initiation du traitement [médiane (IQR)]	42 (34-49)
Poids kg [médiane (IQR)]	60 (51-70)
Score Karnofsky base [médiane (IQR)]	100 (90-100)
Taux base CD4 / mm^3 [médiane (IQR)]	131 (30-181)
Pourcentage CD4 base [médiane (IQR)]	8 (3-10)
Taux HB (g/dl) base [médiane (IQR)]	10,4 (9,2-11,6)
VGM (fl) base [médiane (IQR)]	82,8 (74,4-87,7)

2.4.1.2. Classification NHD globale des trajectoires de taux de CD4 des patients sous éfavirenz.

Dans notre étude, quatre classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 4 avec un score de partition de 0,72 (score satisfaisant). L'arborescence complète est décrite dans la figure 2.2. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 2.3: *a priori* une classification visuelle des principales tendances de leur évolution paraîtrait arbitraire. A partir des centres de gravité, calculés par le modèle à chaque période commune de suivi définie (M0, M6, M12, M18, M24), quatre méta-trajectoires ont été définies (figure 2), elles sont distinctes l'une de l'autre et ne se chevauchent pas. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 (n=27), P2 (n=15), P3 (n=24), P4 (n=21).

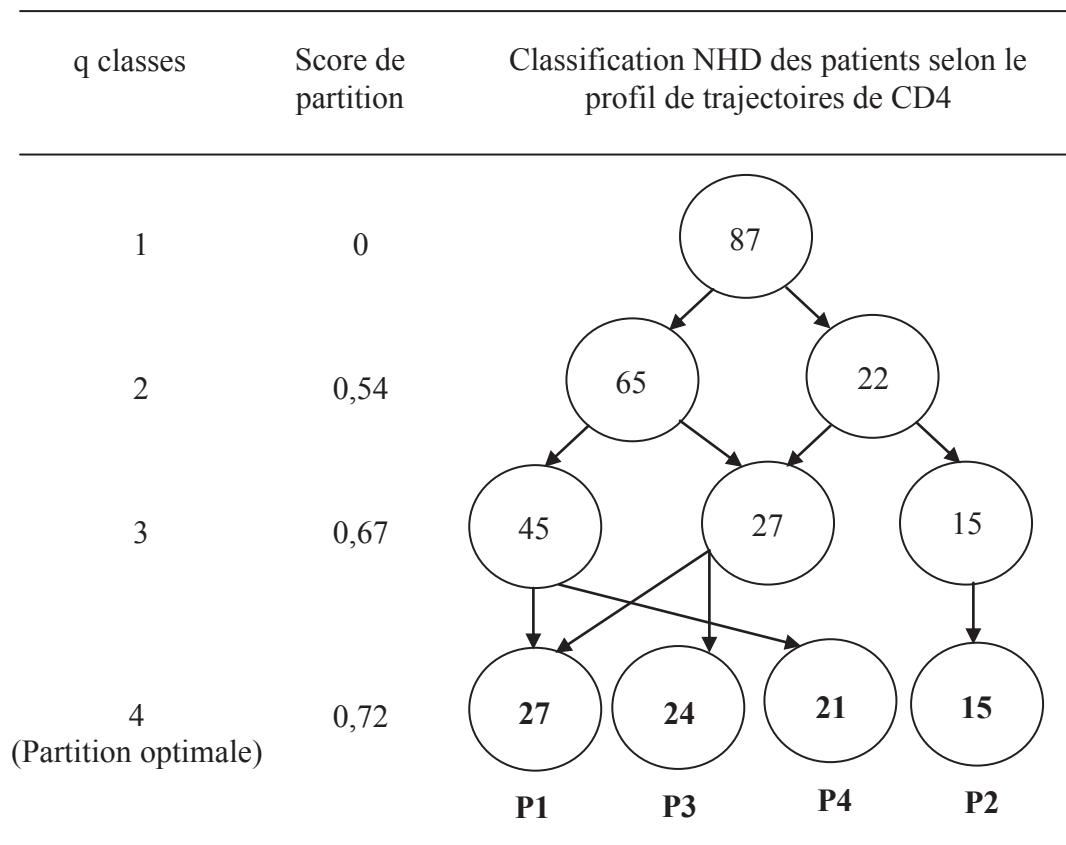


Figure 2.2. Arbre observé à partir de la méthode NHD appliquée à un échantillon de 87 trajectoires de taux de CD4

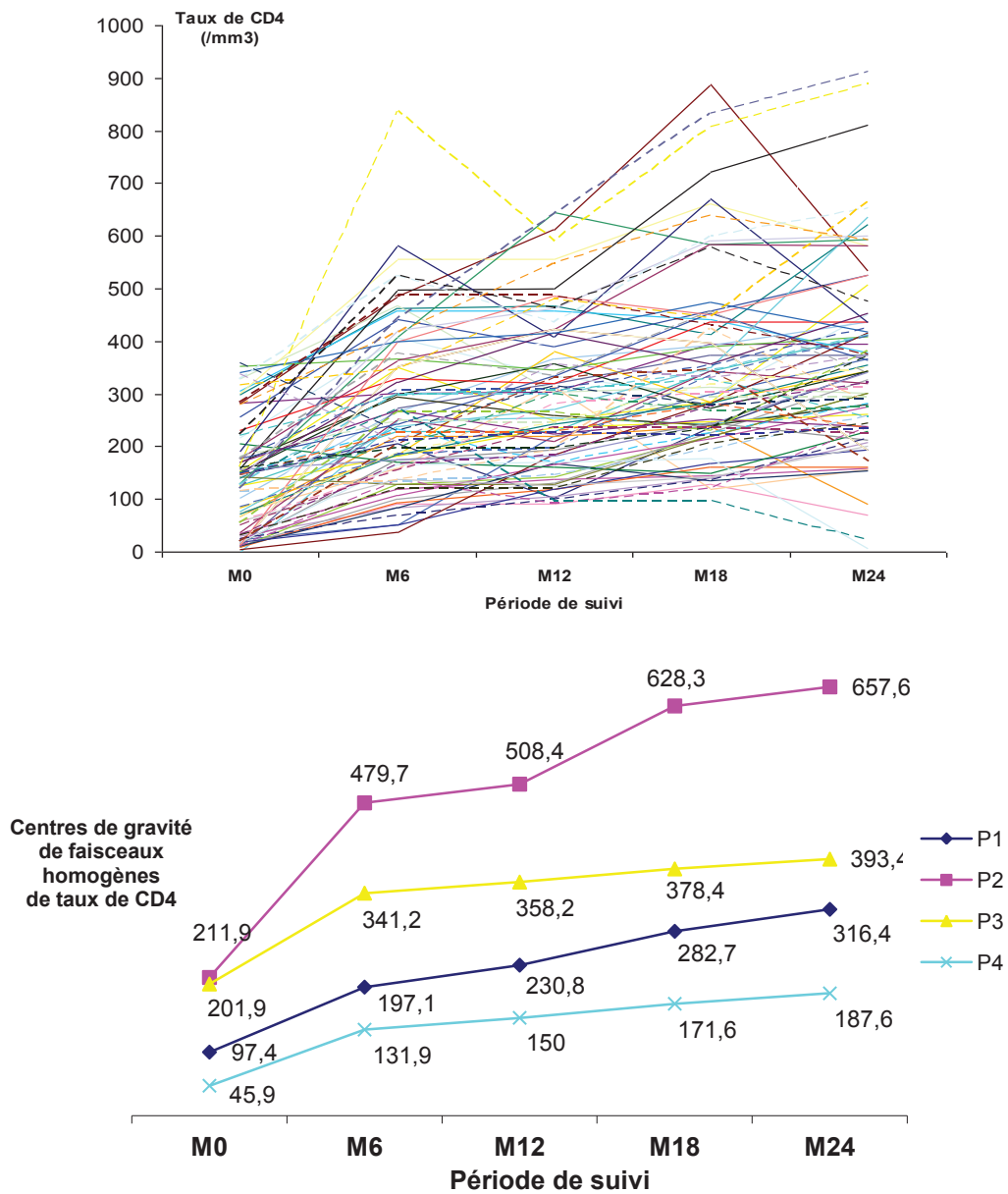


Figure 2.3. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 des patients sous TAR à base d'éfavirenz

2.4.1.3. Analyse des caractéristiques de base des patients sous éfavirenz par classe liée aux différentes méta-trajectoires

La description statistique complète des variables des caractéristiques de base, figure dans le tableau 2.2. Ces variables qui n'ont pas servi à la partition, contribuent à une meilleure description des classes afin de mettre en exergue celles qui sont aussi explicatives de la partition. Il y a une variation significative entre les classes pour les paramètres suivants: taux de CD4 base ($p < 0,01$), pourcentage de CD4 base ($p < 0,05$). La partition en quatre méta-trajectoires s'explique donc aussi par les valeurs catégorielles de taux de CD4 base considérées ($<100/\text{mm}^3$, $[100-200/\text{mm}^3]$, $>200/\text{mm}^3$) et par les valeurs de pourcentage de CD4 base (<15 , ≥ 15). Elles ont sans doute influencé le profil assez distinct des méta-trajectoires de taux de CD4. Les autres paramètres avant l'initiation du traitement tels que l'âge, le poids, l'état général, le score de Karnofsky, le statut anémié ou non, le taux de VGM, le sexe, la présence ou l'absence d'infections opportunistes, ne sont pas explicatifs de la partition en quatre classes. Cependant certaines particularités ressortent dans l'analyse des caractéristiques de base de certaines classes. La classe P4 de patients avec un profil de méta-trajectoire le moins intéressant avec des taux de CD4 les plus bas, présente le taux CD4 base $<100/\text{mm}^3$, le pourcentage CD4 base <15 et le taux d'infections opportunistes avant le traitement les plus défavorables de toutes les classes. Des paramètres de la classe P2 tels que le bon état général, un score de Karnofsky > 90 , un taux base CD4 ≥ 100 , un pourcentage CD4 base ≥ 15 , un taux de VGM > 80 fl et le taux de patients ne présentant pas d'infections opportunistes avant TAHA, présentent les meilleures valeurs parmi toutes les classes. Ce qui pourrait justifier en partie une évolution plus favorable des taux de CD4 au travers de la méta-trajectoire du marqueur immunologique de cette classe.

2.4.1.4. Analyse des caractéristiques de suivi des patients sous éfavirenz par classe liée aux différentes méta-trajectoires

La description statistique complète des variables de suivi (considérées à M6, M12, M18 et M24) figure dans le tableau 2.3. Il y a une variation significative entre les classes ($p < 0,001$), de toutes les variables affiliées au principal critère de réponse thérapeutique ayant servi à la partition: il s'agit des valeurs médianes du taux de CD4, du Nadir de CD4, du pic de CD4 et du gain de CD4. La classification apparaît donc comme le résultat d'une réalité physique, et non d'un partage arbitraire en classes à partir des trajectoires de taux de CD4 avec une distinction nette des quatre méta-trajectoires sans chevauchement. Selon le profil des méta-trajectoires, les gains de CD4 sont assez francs à M6, puis progressifs jusqu'à M24. La qualité de l'observance (mauvaise ou bonne) explique également la partition en quatre classes avec

une différence significative entre elles pour ce paramètre de suivi ($p < 0,05$). Les autres variables de suivi du traitement n'ayant pas servi à la partition mais considérées dans la description des groupes, n'ont pas montré de variation significative entre les quatre classes. Celles-ci sont donc homogènes selon ces autres paramètres de suivi. En dehors de l'observance, aucune autre variable de suivi du traitement, n'est explicative de cette partition; les variables affiliées au taux de CD4 mettant plus en exergue une bonne partition des trajectoires liées au marqueur immunologique. Certaines particularités sont à noter dans l'analyse des classes selon leur méta-trajectoire de taux de CD4. La méta-trajectoire la plus intéressante, est celle de la classe P2 et la moins intéressante celle de la classe P4. Cette classe P4 représente le groupe de patients qui débute son traitement avec le taux de CD4 le plus bas (85,7% ont un taux de CD4 base $< 100/\text{mm}^3$). Le nadir et le pic de CD4 y sont également les moins élevés. Ce qui est naturellement à l'origine du gain de CD4 le plus bas entre M0 et M24. La classe P2 est représentée par la méta-trajectoire dont les valeurs de CD4 sont les plus élevées. Ce groupe de patients débute le traitement avec des taux de CD4 similaires à ceux de la classe P3 mais les gains ultérieurs de CD4 sont plus importants; ce qui est justifié par un gain de CD4 médian global de $662/\text{mm}^3$ le plus élevé parmi les quatre classes. Ce constat est corroboré par les valeurs importantes des autres paramètres affiliés au taux de CD4 (valeurs médianes de taux de CD4, du nadir CD4, du pic CD4). Dans la classe P3, les taux de CD4 base se rapprochent de ceux de la classe P2. Mais l'évolution ultérieure du taux de CD4 se fait de façon moins importante par rapport à celle de la classe P2: les taux sont les plus importants après ceux de la classe P2. Selon l'allure de la méta-trajectoire de la classe P1, les taux de CD4 présentent une croissance plus ou moins régulière par rapport à ceux des autres classes. De plus les valeurs de CD4 sont intermédiaires entre celles des classes P3 et P4.

Tableau 2.2. Caractéristiques de base des patients selon les classes

Cractéristiques de base		Classe P1 (n=27)	Classe P2 (n=15)	Classe P3 (n=24)	Classe P4 (n=21)	p
Age (ans)	≤ 50	8 (53,3%)	23 (85,2%)	18 (75%)	18 (85,7%)	> 0,05*
	> 50	7 (46,7%)	4 (14,8%)	6 (25%)	3 (14,3%)	
Sexe	Féminin	7 (46,7%)	11 (40,7%)	13 (54,2%)	9 (42,9%)	0,79 [‡]
	Masculin	8 (53,3%)	16 (59,3%)	11 (45,8%)	12 (57,1%)	
Poids (kg)	< 60	9 (60%)	10 (37%)	8 (33,3%)	12 (57,1%)	0,20 [‡]
	≥ 60	6 (40%)	17 (63%)	16 (66,7%)	9 (42,9%)	
Etat général	mauvais	0 (0%)	1 (3,7%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0,05*
	moyen	3 (20%)	9 (33,3%)	8 (33,3%)	11 (52,4%)	
	bon	12 (80%)	17 (63%)	14 (58,3%)	10 (47,6%)	
Score de Karnofsky	< 80	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,2%)	1 (4,8%)	> 0,05*
	80-90	4 (26,7%)	11 (40,7%)	10 (41,7%)	10 (47,6%)	
	> 90	11 (73,3%)	16 (59,3%)	13 (54,2%)	10 (47,6%)	
Taux CD4 base (/mm ³)	< 100	1 (6,7%)	13 (48,1%)	4 (16,7%)	18 (85,7%)	<0,01*
	100-200	7 (46,7%)	14 (51,9%)	8 (33,3%)	2 (9,5%)	
	> 200	7 (46,7%)	0 (0%)	12 (50%)	1 (4,8%)	
Pourcentage CD4 base	< 15	11 (73,3%)	27 (100%)	22 (91,7%)	20 (95,2%)	<0,05*
	≥ 15	4 (26,7%)	0 (0%)	2 (8,3%)	1 (4,8%)	
Anémie	Anémié	12 (80%)	25 (92,6%)	20 (83,3%)	19 (90,5%)	0,58 [‡]
	Non anémié	3 (20%)	2 (7,4%)	4 (16,7%)	2 (9,5%)	
VGM (fl)	<70	2 (13,3%)	1 (3,7%)	2 (8,3%)	2 (9,5%)	> 0,05*
	70-80	3 (20%)	10 (37%)	11 (45,8%)	7 (33,3%)	
	> 80	10 (66,7%)	16 (59,3%)	11 (45,8%)	12 (57,1%)	
IO avant TAHA	Non	10 (66,7%)	17 (63%)	15 (62,5%)	13 (61,9%)	0,99 [‡]
	Oui	5 (33,3%)	10 (37%)	9 (37,5%)	8 (38,1%)	

* test de Fisher, [‡]test de Khi-deux

Tableau 2.3. Caractéristiques de suivi du traitement

Cractéristiques de suivi		Classe P1 (n=27)	Classe P2 (n=15)	Classe P3 (n=24)	Classe P4 (n=21)	p
Médianes (IQR)	Taux CD4/mm ³	259 (234-274,5)	548,25 (509,2-629,7)	357,5 (341,1-385,6)	151,75 (133,3-191,8)	< 0,001 [†]
	Nadir CD4 /mm ³	184 (165-227)	420 (408-487)	300,5 (244,2-339,2)	101 (76,5-127)	< 0,001 [†]
	Pic CD4/mm ³	343 (293-374)	662 (624-887)	444,5 (410,2-480,5)	235 (185-263)	< 0,001 [†]
	Gain de CD4/mm ³	211 (132-284,4)	349 (279-652)	183 (79,2-283)	153 (71-194)	< 0,001 [†]
	Poids (kg)	71 (59-80,7)	66 (52,2-76,7)	74 (62,5-83)	65,75 (59,2-67,7)	0,14 [†]
	Gain de poids (kg)	7 (0-13)	2 (-1-9)	6,43 (3-17,2)	6 (3-9,5)	0,35 [†]
	Score Karnofsky	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	0,78 [†]
	Taux de Hb (g/dl)	12,3 (11,2-13,2)	12,2 (100-100)	12,28 (11,5-13,2)	12 (11,1-12,6)	0,54 [†]
	Gain Hb (g/dl)	2,05 (1,02-3,17)	2,3 (1,7-2,8)	1,8 (0,8-3,2)	1,9 (1,2-3,2)	0,90 [†]
	VGM (fl)	99,07 (90,4-106,7)	98,95 (94,9-102,9)	98,16 (88,8-102,5)	97,82 (92,1-103,7)	0,91 [†]
n(%)	Gain de VGM (fl)	17,5 (13,3-24,6)	15,7 (12,8-21,4)	18,7 (14,4-31,4)	14,95 (10,5-25,3)	0,69 [†]
	Observance	mauvaise	2 (7,4%)	0 (0%)	7 (29,2%)	< 0,05*
		bonne	25 (92,6%)	15 (100%)	17 (70,8%)	
	Substitution ARV	Non	19 (70,4%)	9 (60,0%)	11 (45,8%)	0,36 [‡]
		Oui	8 (29,6%)	6 (40%)	13 (54,2%)	

[†]Test de Kruskal-Wallis), * test de Fisher, [‡]test de Khi-deux, IQR: étendues interquartiles

2.4.1.5. Analyse des caractéristiques des patients selon la méta-trajectoire de taux de CD4 par plans factoriels

L'ACM explicite des liaisons entre certaines caractéristiques et les classes par les figures 2.4 et 2.5. La classe P2 qui présente la meilleure évolution du marqueur immunologique est caractérisée principalement par des patients qui débutent le traitement sans infections opportunistes, sans anémie, avec un taux de CD4 base important et un pourcentage de CD4 base $\geq 15\%$. A l'opposé la classe P4 à l'évolution du marqueur immunologique la moins favorable, regroupe des patients débutant le traitement avec des taux de CD4 les plus bas, un pourcentage de CD4 base < 15 et un poids à l'initiation du traitement faible (≤ 60 kg). Et plus est, l'inobservance est caractéristique de ce groupe. La classe P1 débute également le traitement avec des taux de CD4 relativement faibles comme ceux de la classe P4. Mais cette classe P1 présente des taux de CD4 au cours du suivi toujours supérieurs à ceux de P4. À l'opposé de la classe P4, la classe P1 est caractérisée par une bonne observance.

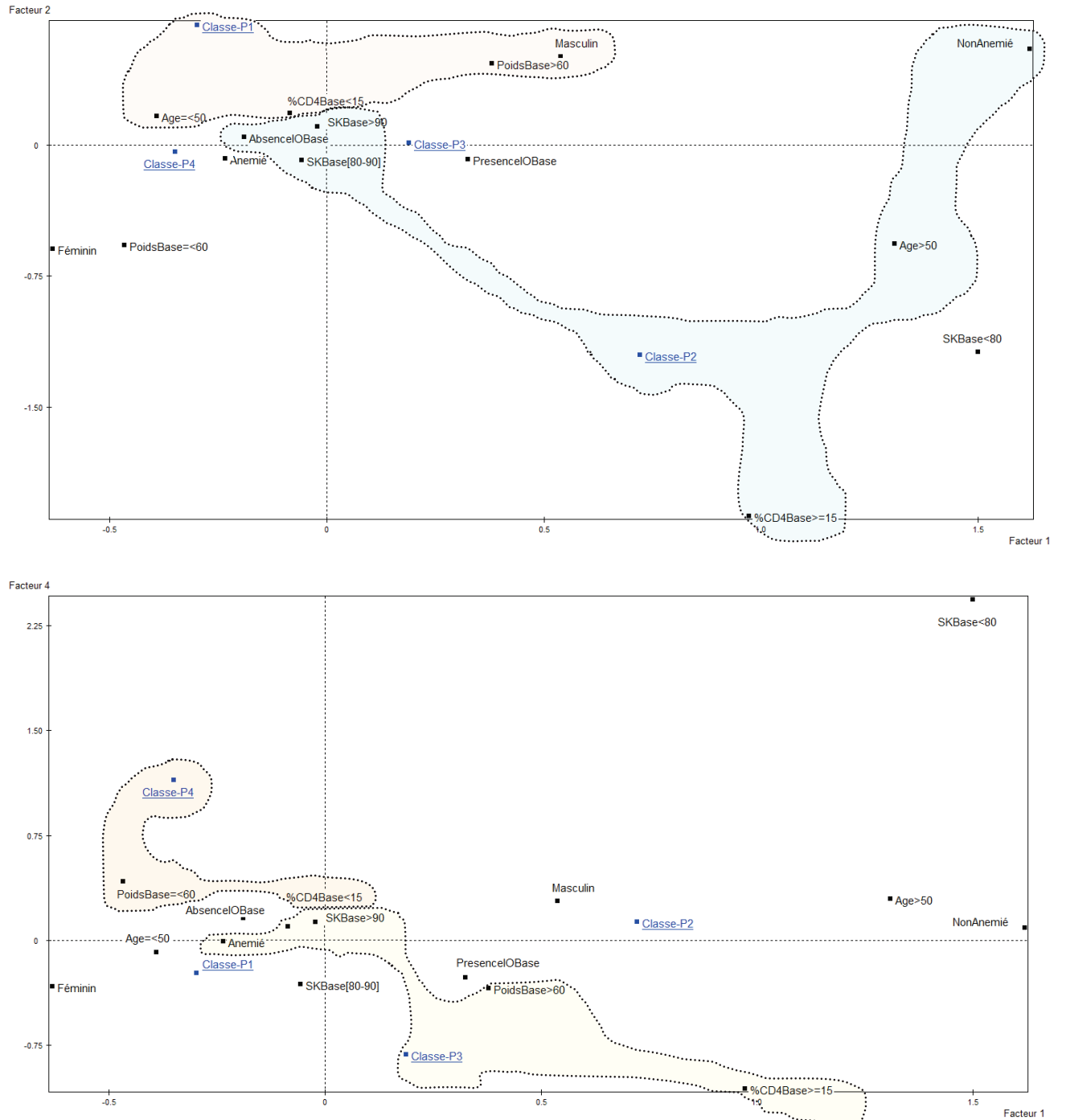


Figure 2.4. Caractéristiques principales de base des classes par plans factoriels multiples

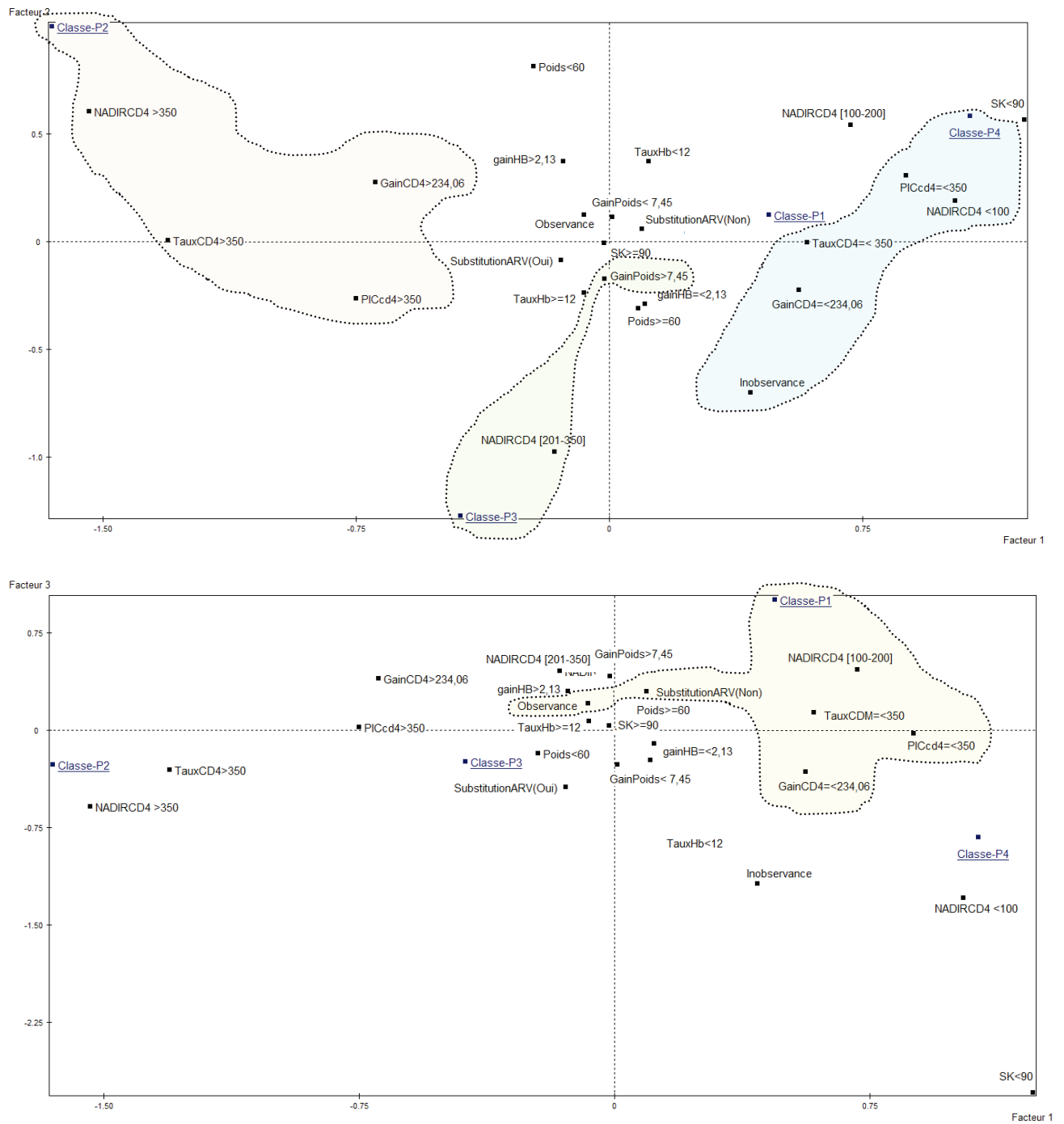


Figure 2.5. Caractéristiques principales de suivi des classes par plans factoriels multiples

2.4.2. Modélisation des trajectoires de taux de CD4 en réponse au régime antirétroviral à base de Névirapine

2.4.2.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base

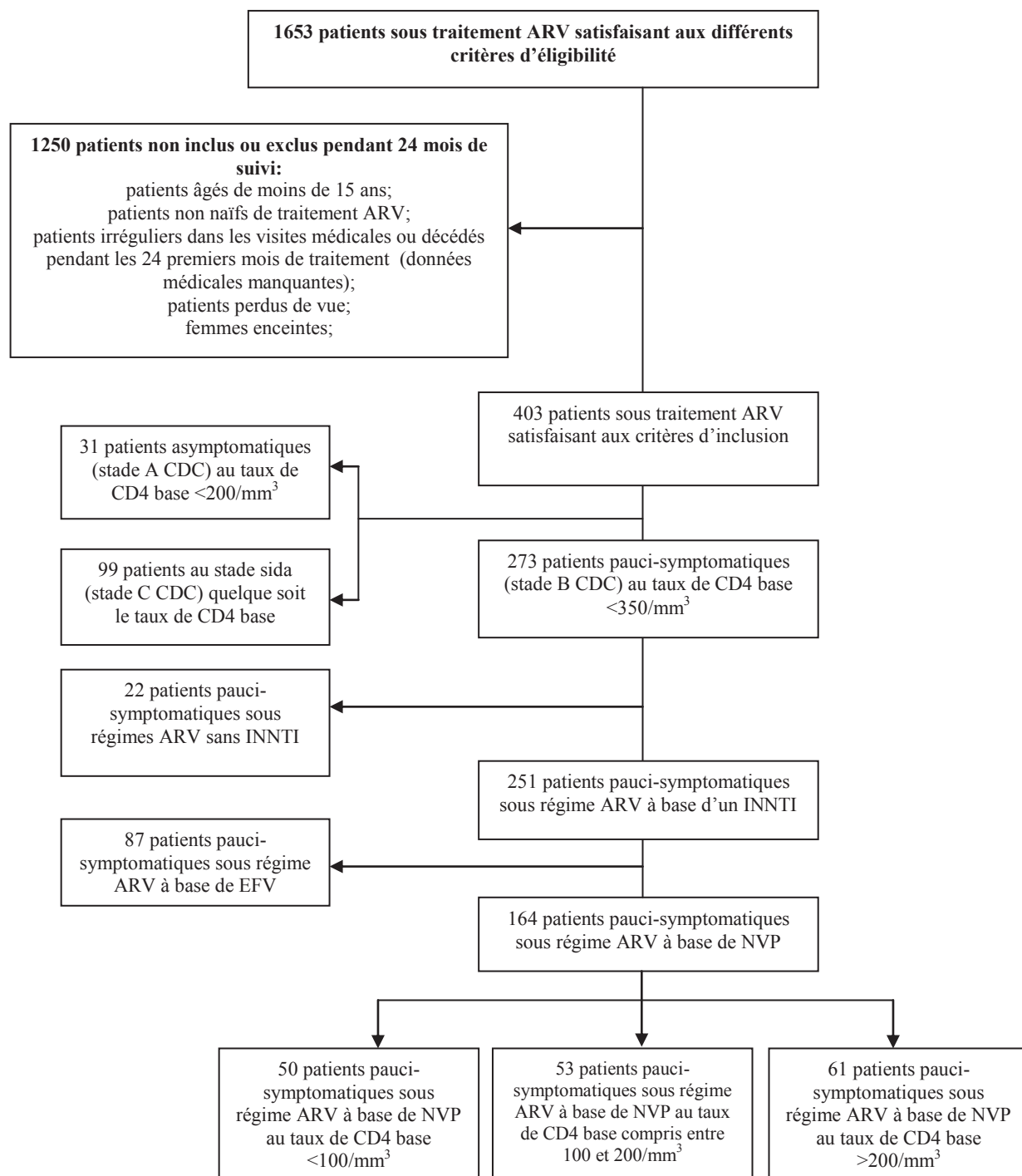


Figure 2.6. Diagramme de sélection des patients sous régime ARV à base de Névirapine

Un total de 164 patients a été sélectionné dans cette étude. La répartition des patients selon le taux de CD4 base ($<100/\text{mm}^3$, $[100-200/\text{mm}^3]$ ou $> 200/\text{mm}^3$) est plus ou moins homogène. Leur régime antirétroviral était à base de NVP associé à 2 INTI : AZT+3TC (1,8%) ou D4T+3TC (98,2%). L'âge médian était de 39 ans et 69,5% était de sexe féminin. L'ensemble des caractéristiques de base des patients est présenté dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4. Caractéristiques de base des patients

Cractéristiques	n(%) ou médiane(IQR)
Sexe féminin n(%)	114 (69,5)
Bon état général n (%)	57 (34,8)
Présence d'IO avant TAHA n(%)	84 (51,2)
AZT+3TC+NVP n(%)	3 (1,8)
D4T+3TC+NVP n(%)	161 (98,2)
Prophylaxie au cotrimoxazole n(%)	153 (93,3)
Age (ans) à l'initiation du traitement [Médiane (IQR)]	39 (33-44)
Poids kg [Médiane (IQR)]	56 (48,2-63)
Score Karnofsky base [Médiane (IQR)]	90 (90-100)
Taux base CD4 $/\text{mm}^3$ [Médiane (IQR)]	156 (84,5-230,5)
Pourcentage CD4 base [Médiane (IQR)]	8 (5-13)
Taux HB (g/dl) base [Médiane (IQR)]	10,6 (9,4-11,6)
VGM (fl) base [Médiane (IQR)]	83 (77,3-87,4)

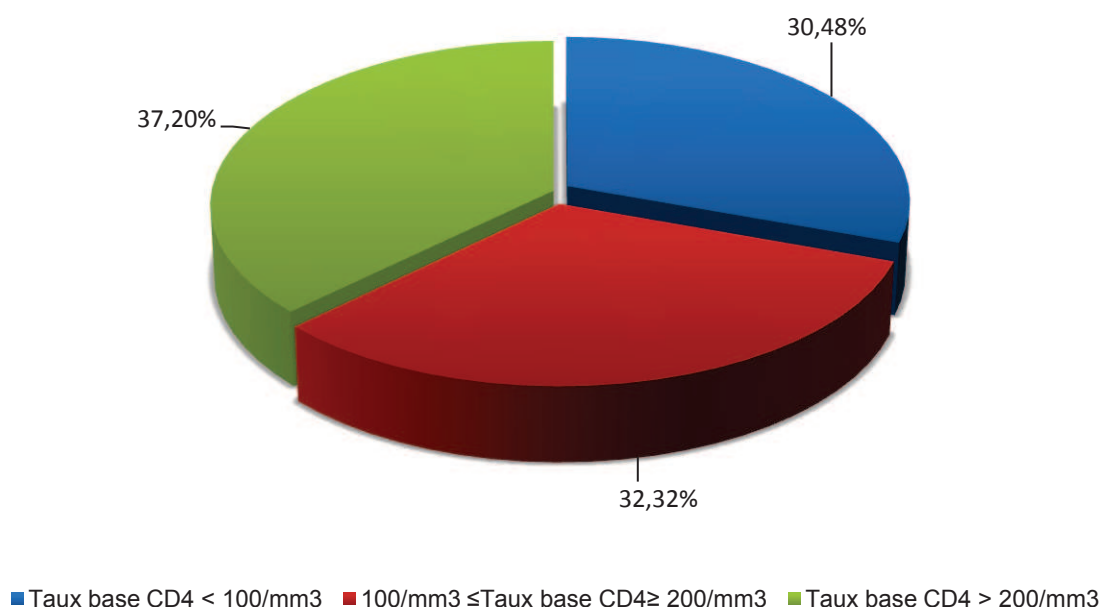


Figure 2.7. Proportion de patients selon leur taux de CD4 base

2.4.2.2. Analyse des méta-trajectoires des taux de CD4 des patients sous névirapine selon la classification NHD globale par taux de CD4 base

L'arborescence qui tient compte de divers niveaux de classification avec un nombre q de classes croissant d'une partition à l'autre, est représentée par la figure 2.8.

Dans la catégorie des patients au taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$, cinq classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 5 avec un score de partition de 0,71. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 2.9. Cinq méta-trajectoires ont été déterminées (figure 2.9) par le modèle. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 ($n=17$), P2 ($n=17$), P3 ($n=5$), P4 ($n=10$), P5 ($n=1$). La classe P5 se résume à un seul patient dont la trajectoire de taux de CD4 est singulière et assez distincte des autres. La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P3. Cinq classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 5 avec un score de partition de 0,68 dans la catégorie des patients dont le taux de CD4 base est compris entre 100 et $200/\text{mm}^3$. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 4. Cinq méta-trajectoires ont été déterminées (figure 2.10) par le modèle. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 ($n=22$), P2 ($n=19$), P3 ($n=6$), P4 ($n=4$), P5 ($n=2$). La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P3. Quatre classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 4 avec un score de partition de 0,66 dans la catégorie des patients au taux de CD4 $>200/\text{mm}^3$. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 2.11. Quatre méta-trajectoires ont été déterminées (figure 2.11) par le modèle. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 ($n=24$), P2 ($n=26$), P3 ($n=7$), P4 ($n=4$). La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P3.

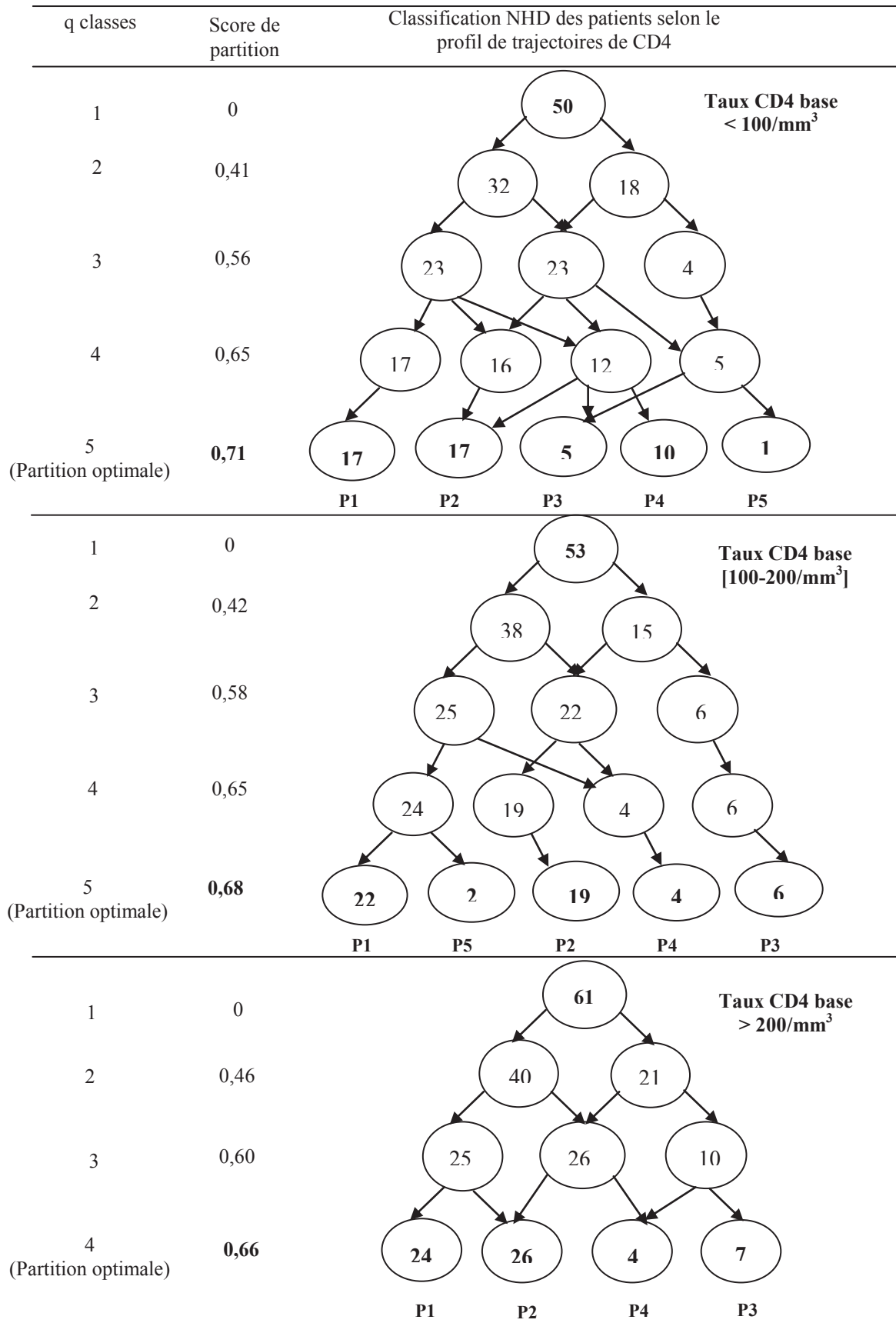


Figure 2.8. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée à un échantillon de 164 trajectoires réparties selon trois catégories de taux de CD4 base

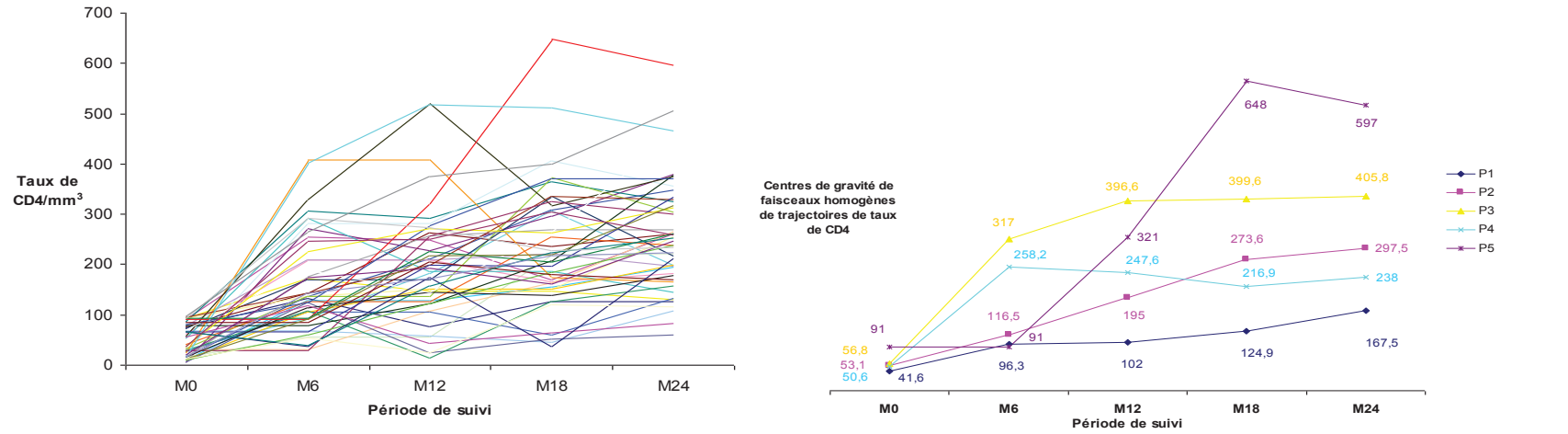


Figure 2.9. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$

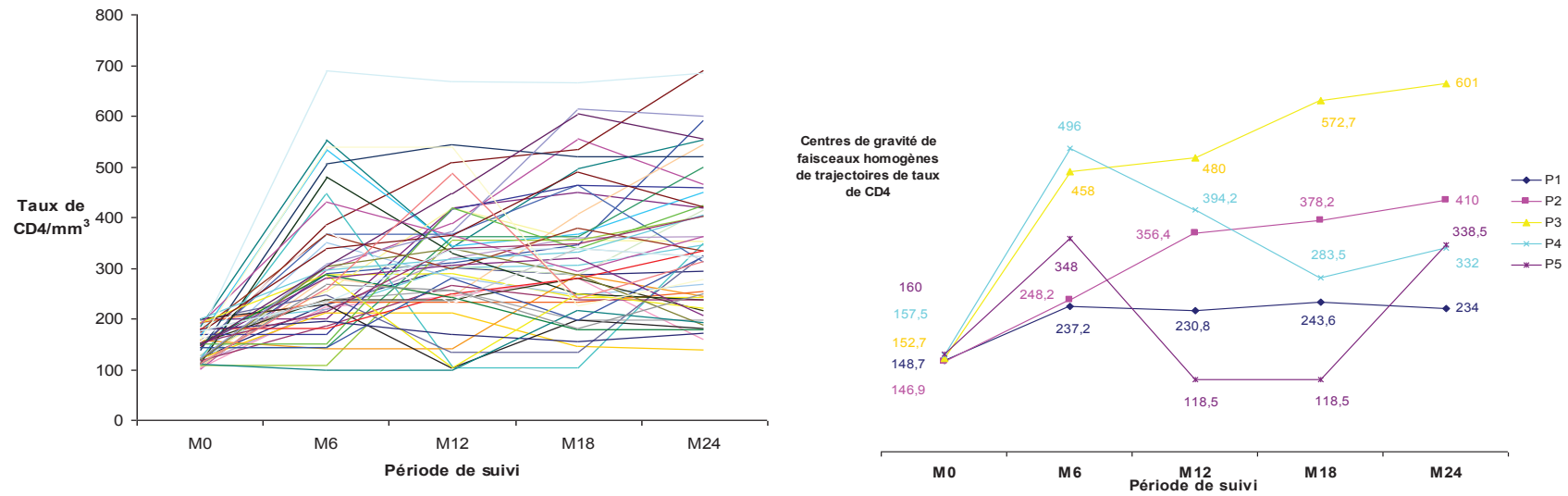


Figure 2.10. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base compris entre 100 et $200/\text{mm}^3$

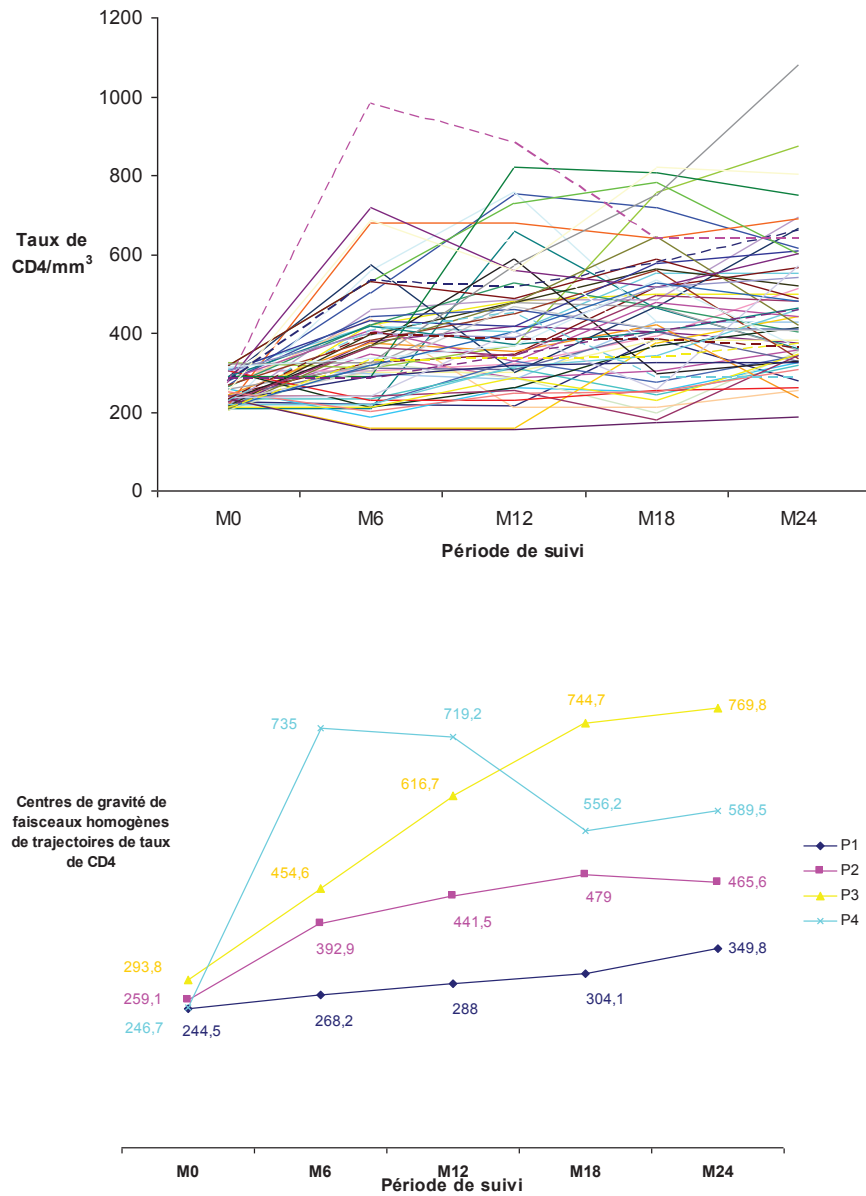


Figure 2.11. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 chez des patients au taux de CD4 base >200/mm³

2.4.2.3. Analyse des caractéristiques de base des patients sous névirapine selon les classes liées aux méta-trajectoires par catégorie de CD4 base

La description statistique complète des caractéristiques de base, figure dans le tableau 2.5. Ces variables qui n'ont pas servi à la partition, contribuent à une meilleure description des classes afin de mettre en exergue celles qui sont aussi explicatives des différentes partitions. Ces caractéristiques de base n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans les catégories de CD4 base $\geq 100/\text{mm}^3$. Dans ces catégories, les différentes classes de patients se distinguent peu selon les caractéristiques de base considérées. Par contre dans la catégorie de patients dont le taux de CD4 base est inférieur à $100/\text{mm}^3$, le sexe est explicatif de la partition des patients en cinq classes avec une variation significative entre ces classes ($p < 0,05$). Dans chaque catégorie de CD4 base, la méta-trajectoire de taux de CD4 qui présente l'allure la plus intéressante n'est pas rattachée à une classe de patients aux caractéristiques de base assez distinctes de celles des autres classes.

2.4.2.4. Analyse des caractéristiques de suivi des patients sous névirapine selon les classes liées aux méta-trajectoires par catégorie de CD4 base

La description statistique complète des variables de suivi figure dans le tableau 2.6. Dans chaque catégorie de taux de CD4 base, il y a une variation significative entre les classes ($p < 0,001$), de toutes les variables affiliées au principal critère de réponse thérapeutique ayant servi à la partition: il s'agit des valeurs médianes du taux de CD4, du Nadir de CD4, du pic de CD4 et du gain de CD4. La classification en méta-trajectoires distinctes, apparaît donc comme le résultat d'une réalité physique, et non d'un partage arbitraire en classes à partir des trajectoires de taux de CD4. Les autres variables de suivi du traitement n'ayant pas servi à la partition mais considérées dans la description des groupes, n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans les catégories de CD4 base $\geq 100/\text{mm}^3$ c'est-à-dire celle dont le taux de CD4 base est comprise entre 100 et $200/\text{mm}^3$ et celle dont le taux de CD4 base est supérieur à $200/\text{mm}^3$. Dans ces catégories, les différentes classes de patients sont donc homogènes selon ces autres paramètres de suivi. La mise en route d'un traitement antirétroviral a sûrement contribué à améliorer dans chaque groupe ces paramètres, de façon à les rendre homogènes. En dehors donc des variables affiliées au taux de CD4, aucune autre variable de suivi du traitement, n'est explicative des partitions en différentes classes effectuées par le modèle dans les catégories de patients dont le taux de CD4 base est supérieur ou égal à $100/\text{mm}^3$. Cependant dans la catégorie des patients au taux de CD4 base inférieur à $100/\text{mm}^3$, d'autres variables de suivi sont aussi explicatives de la partition des patients en cinq classes avec une variation significative entre ces classes. Il s'agit des variables poids moyen ($p = 0,04$), taux moyen d'hémoglobine ($p = 0,007$) et gain moyen d'hémoglobine ($p = 0,03$).

Tableau 2.5. Caractéristiques de base des patients sous névirapine selon les classes par catégorie de CD4 base

Taux CD4 base	Classes issues du modèle NHD	Age (ans)		Sexe		Poids (kg)		Score Karnofsky			Anémie		IO avant TAHA		Etat général		
		≤ 50 (%)	> 50 (%)	F (%)	M (%)	< 60 (%)	≥ 60 (%)	<80 (%)	80-90 (%)	> 90 (%)	Oui (%)	Non (%)	Oui (%)	Non (%)	Mauvais (%)	Moyen (%)	Bon (%)
< 100 /mm ³ (a) (N=50)	P1a (n=17)	82,4	17,6	88,2	11,8	70,6	28,4	-	76,5	23,5	76,5	23,5	76,5	23,5	0	88,2	11,8
	P3a (n=5)	80	20,	60	40	60	40	-	40	60	80	20	60	40	0	80	20
	P5a (n=1)	100	0	100	0	100	0	-	100	0	100	0	0	100	0	100	0
	P4a (n=10)	100	0	20	80	60	40	-	40	60	70	30	30	70	0	60	40
	P2a (n=17)	76,5	23,5	58,8	41,2	64,7	35,3	-	4	96	82,4	17,6	52,9	47,1	5,9	76,5	17,6
	<i>p</i>	> 0,05*		<0,05*		> 0,05*		0,15 [‡]			> 0,05*		0,13 [‡]		> 0,05*		
[100-200/mm ³] (b) (N=53)	P1b (n=22)	95,5	4,5	72,7	27,3	68,2	31,8	0	77,3	22,7	86,4	13,6	59,1	40,9	-	77,3	22,8
	P3b (n=6)	83,3	16,7	50	50	50	50	0	66,7	33,3	100	0	66,7	33,3	-	83,3	16,7
	P5b (n=2)	100	0	100	0	100	0	50	50	0	50	50	100	0	-	100	0
	P4b (n=4)	100	0	100	0	75	25	50	50	0	100	0	75	25	-	50	50
	P2b (n=19)	84,2	15,8	63,2	36,8	73,7	26,3	5,3	73,7	21	84,2	15,8	47,4	52,6	-	73,7	26,3
	<i>p</i>	> 0,05*		> 0,05*		0,69 [‡]		> 0,05*			> 0,05*		0,55 [‡]		> 0,05*		
> 200 /mm ³ (c) (N=61)	P1c (n=24)	87,5	12,5	62,5	37,5	50	50	-	54,2	45,8	83,3	16,7	37,5	62,5	-	37,5	62,5
	P3c (n=7)	85,7	14,3	85,7	14,3	71,4	28,6	-	57,1	42,9	85,7	14,3	57,1	42,9	-	42,9	57,1
	P4c (n=4)	100	0	100	0	100	0	-	75	25	100	0	25	75	-	50	50
	P2c (n=26)	96,2	3,8	80,8	19,2	65,4	34,6	-	46,2	53,8	80,8	19,2	42,3	57,7	-	50	50
	<i>p</i>	> 0,05*		0,23 [‡]		0,22 [‡]		0,72 [‡]			> 0,05*		> 0,05*		0,83 [‡]		

* test de Fisher, [‡] test de Khi-deux

Tableau 2.6. Caractéristiques de suivi du traitement des patients sous névirapine selon les classes par catégorie de CD4 base

Taux CD4 base	Classes issues du modèle NHD	Médianes (IQR)										
		Taux CD4 moyen	Nadir CD4	Pic CD4	Gain moyen CD4	Poids moyen	Gain moyen poids	SK moyen	Taux Hb moyen	Gain Hb moyen	VGM moyen	Gain VGM moyen
< 100 /mm ³ (a) (N=50)	P1a (n=17)	137,5 (89,8-151,5)	60 (35-110)	179 (129-217)	129 (52,5-187)	56,25 (50-59,2)	1 (3,5-7,5)	97,5 (95-100)	12,35 (11,2-12,9)	2,05 (1-2,8)	97,85 (89,1-104,5)	19,25 (12,8-21,1)
	P2a (n=17)	222,5 (195,7-247)	126 (85,5-142,5)	325 (261,5-359)	266 (191-294)	62,50 (54-71,2)	2 (0-11)	97,5 (95-100)	12,22 (11,1-13,5)	2,65 (1,6-3,6)	96,87 (88,3-105,6)	17,8 (14,1-20)
	P3a (n=5)	385 (326,6-442,7)	291 (274-359)	506 (385-518)	329 (278,5-433)	71,50 (59,6-80,7)	9 (5-20)	100 (98,7-100)	13,4 (11,8-14,3)	4,05 (3,1-5,1)	93,42 (86,6-99)	16,85 (8,9-20,2)
	P4a (n=10)	244,88 (200,1-273,2)	182,90 (164,2-227)	292 (239,7-328,7)	155 (120,2-237,5)	66,38 (61,2-73,5)	8 (1,7-11,7)	100 (98,7-100)	14,18 (13,3-15,1)	3,20 (2,1-4,1)	101,74 (95,4-103,6)	15,20 (11,8-21,1)
	P5a (n=1)	414,25	91	648	506	57,5	-4	97,5	11,47	4,8	90,3	13,1
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,04	0,05	0,22[†]	0,007	0,03	0,60	0,819 (NS)
[100-200 /mm ³](b) (N=53)	P1b (n=22)	236,75 (212,5-278)	183,50 (143,5-230,5)	286 (255,2-325,7)	85,50 (36-142,1)	62,25 (59,6-67,1)	5,50 (1,75-8)	97,5 (95-100)	12,37 (11,4-13,2)	2,30 (1,35-3,15)	94,57 (86,6-101,8)	13,20 (9,9-19,2)
	P2b (n=19)	341,75 (325,5-377)	244 (200-297)	424,20 (380-490)	250 (201-302)	56,75 (49,7-65,2)	4 (3-10)	97,50 (95-100)	12,57 (11,4-13,8)	3,40 (1,8-3,7)	94,82 (85,7-99,2)	15,30 (8-18,3)
	P3b (n=6)	504,39 (476,7-566,9)	363,55 (307-546)	609,50 (551,5-690,5)	442 (378,2-518,7)	59,75 (54-70,1)	-2 (-4,25-5)	97,50 (93,75-100)	12,75 (11,9-14,5)	3,10 (0,65-3,7)	101,89 (90,1-108,4)	17,95 (15,1-30,3)
	P4b (n=4)	379,25 (333,9-416,3)	270,95 (230,9-330,5)	507 (443,5-538,2)	149 (119,7-254,7)	59,63 (54,3-74,8)	9 (7-11,75)	96,25 (92,5-100)	12,57 (11,8-13,3)	2,30 (0,675-4,15)	94,33 (86,3-96,4)	10,85 (6,5-18,2)
	P5b (n=2)	230,88 (210,7-251)	118,50 (103-134)	387,50 (327-448)	178,50 (129-228)	44,88 (38,2-51,5)	5 (1-9)	95 (95-95)	13,37 (13,3-13,4)	2 (1,4-2,6)	96,96 (94,8-99)	17,95 (13,4-22,5)
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,23	0,12	0,67	0,69	0,69	0,60	0,333 (NS)
> 200 /mm ³ (c) (N=61)	P1c (n=24)	303,13 (270,7-342,1)	226,00 (204,5-285,2)	376,65 (331,2-434)	107,50 (58,2-145,2)	62,88 (53,8-70,9)	4,50 (-0,75-8,5)	100 (97,5-100)	12,64 (11,7-13,4)	1,55 (0,6-2,5)	97,30 (93,1-101,6)	13 (9-20)
	P2c (n=26)	432,75 (403,5-483,6)	355,50 (318,7-404,2)	537 (478,5-593,2)	175 (137,5-274,2)	60 (48,3-66,1)	2,50 (-2-8)	100 (96,87-100)	12,23 (11,3-13,9)	2 (1,1-2,8)	99,01 (92,6-102,9)	16,95 (13,2-19,4)
	P3c (n=7)	661,50 (578-682,7)	504,00 (312-531)	821 (753-875)	460 (346-549)	60 (52,5-66,2)	1 (-2-3)	97,50 (95-100)	12,35 (11,7-14,2)	1,70 (0,1-3)	100,15 (95,5-105)	14,60 (11,8-19,9)
	P4c (n=4)	636,25 (556,8-756,9)	578 (449,7-641)	737 (696,7-925,7)	346 (237,2-445)	52,75 (49,1-61,9)	3,50 (1,2-6,5)	98,75 (93,7-100)	11,13 (8,6-12,5)	1,95 (0,3-3,8)	89,65 (83,5-90,4)	14,30 (10,6-15,9)
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,33	0,64	0,62	0,28	0,91	0,04	0,563 (NS)

p test de Kruskal-Wallis, IQR (étendue interquartile), Hb: hémoglobine

2.4.2.5. Analyse des caractéristiques des patients sous névirapine par l'ACM selon le taux de CD4 base

2.4.2.5.1. Analyse des caractéristiques principales de base (figure 2.12)

Les patients dont le taux de CD4 base est inférieur à $100/\text{mm}^3$ sont en général de sexe masculin, ne présentant pas d'anémie mais avec des infections opportunistes à l'initiation du traitement. Leur pourcentage de CD4 base est inférieur à 15; ce qui est plus ou moins lié au taux absolu de CD4 bas. Les patients dont le taux de CD4 base est compris entre 100 et $200/\text{mm}^3$ sont caractérisés par une anémie, un âge inférieur ou égal à 50 ans et un poids inférieur à 60 kg à l'initiation du traitement. Ceux dont le taux de CD4 base est supérieur à $200/\text{mm}^3$, ne présentent pas d'infections opportunistes à l'initiation du traitement. Leur pourcentage de CD4 est supérieur ou égal à 15; ce qui est lié au taux absolu de CD4 base relativement élevé.

2.4.2.5.2. Analyse des caractéristiques principales de suivi (figure 2.13)

Les patients dont le taux de CD4 base est inférieur à $100/\text{mm}^3$ ont un taux moyen de CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$, un Nadir de CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$, un pic de CD4 $\leq 350/\text{mm}^3$. Ces patients ont une bonne observance du traitement et sont caractérisés par une absence de substitution d'un antirétroviral dans leur régime thérapeutique. De façon globale, nous remarquons que malgré une bonne observance, la croissance de taux de CD4 est limitée par le fait qu'ils démarrent le traitement avec des taux de CD4 assez bas et des infections opportunistes. Cependant, le gain moyen de poids de ces patients $>4,23$ kg, ce qui dénote néanmoins d'une amélioration clinique sous traitement. Les patients dont le taux de CD4 base est compris entre 100 et $200/\text{mm}^3$, sont caractérisés par un gain d'hémoglobine $>2,22$ kg, un poids moyen ≤ 60 kg et un gain moyen de poids $\leq 4,23$ kg. Nous constatons chez ces patients qui étaient anémiés, une amélioration conséquente du taux d'hémoglobine sous traitement antirétroviral. Quant à ceux ayant un taux de CD4 base supérieur à $200/\text{mm}^3$, leur taux moyen de CD4 $>350/\text{mm}^3$, leur nadir CD4 $\geq 201/\text{mm}^3$, leur pic moyen de CD4 $>350/\text{mm}^3$. Nous pouvons noter que débuter un traitement antirétroviral avec un taux de CD4 assez élevé, permet de maintenir ultérieurement des taux assez élevés de CD4, sous condition bien sûr d'une bonne observance. Leur gain moyen de CD4 $\leq 204,96/\text{mm}^3$, n'est pas forcément désavantageux puisqu'ils débutent le traitement avec des taux de CD4 relativement plus élevés que ceux des autres patients.

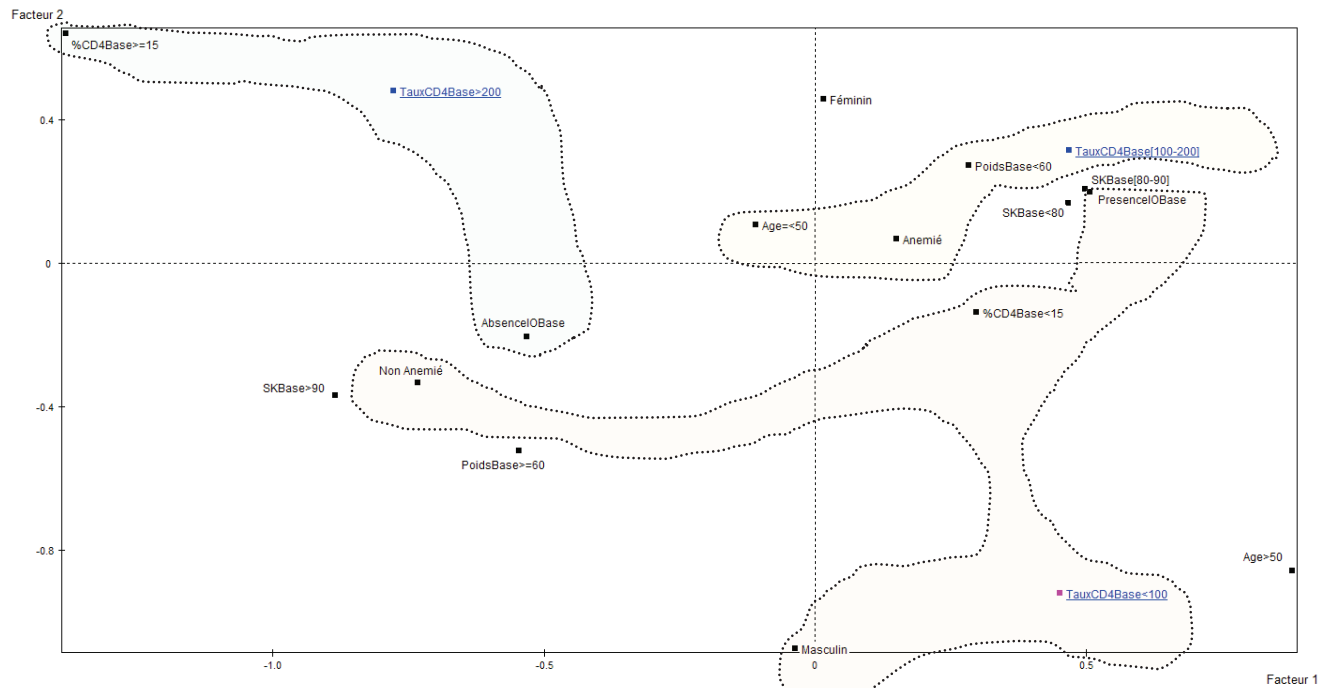


Figure 2.12. Caractéristiques principales de base des patients par plans factoriels multiples selon le taux de CD4 base.

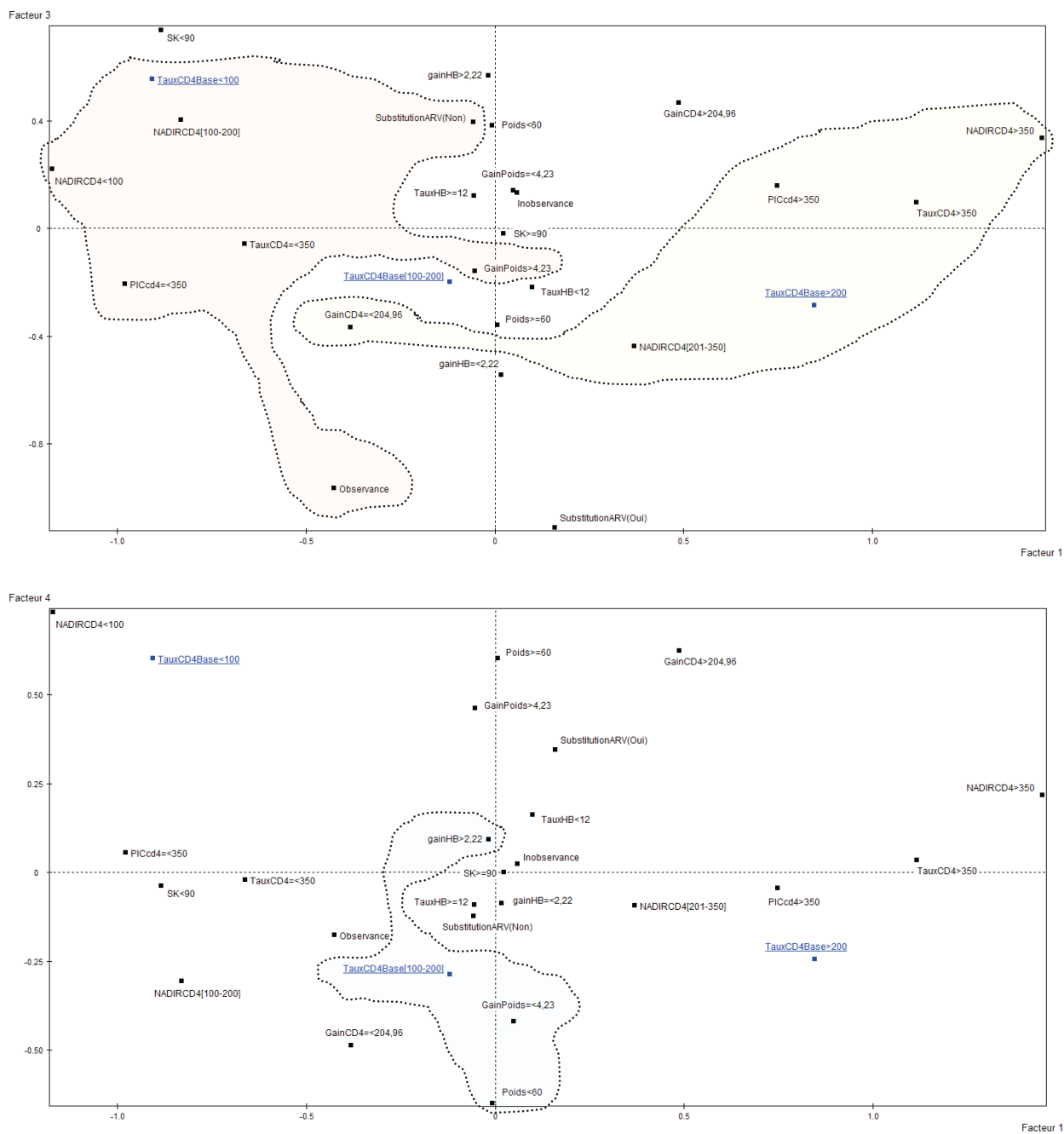


Figure 2.13. Caractéristiques principales de suivi des patients par plans factoriels multiples selon le taux de CD4 base.

2.5. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4 en situation d'immunodépression profonde

L'efficacité des régimes antirétroviraux de première ligne dans un pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire, passe, comme nous l'avons déjà souligné, par la recherche de déterminants limitant l'optimisation thérapeutique. Cela est encore plus important chez les patients naïfs pauci-symptomatiques profondément immunodéprimés dont une réponse immunologique optimale sous ARV peut limiter leur évolution vers le stade sida et leur garantir une bonne qualité de vie. Nous nous sommes intéressés à l'étude de la réponse de la thérapie antirétrovirale de première ligne par le modèle NHD de taxonomie des trajectoires de taux de CD4, afin d'en rechercher les déterminants chez des patients en situation d'immunodépression profonde (taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$). Nous avons sélectionné pour cette étude, 85 patients pauci-symptomatiques sous régimes antirétroviraux à base de NVP ($n=50$) ou d'EFV ($n=35$) avec taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$. Le diagramme précisant la sélection des patients considérés dans l'analyse est présenté dans la figure 2.14. Il est important d'optimiser le suivi thérapeutique de ces patients symptomatiques en recherchant des déterminants délétères d'une réponse immunologique pour éviter une progression vers le stade ultime de sida avec un taux de CD4 base très défavorable. La taxonomie des trajectoires du marqueur immunologique en méta-trajectoires par le modèle a été appliquée à chacun des groupes de patients traités (groupe-névirapine et groupe-éfavirenz).

2.5.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base

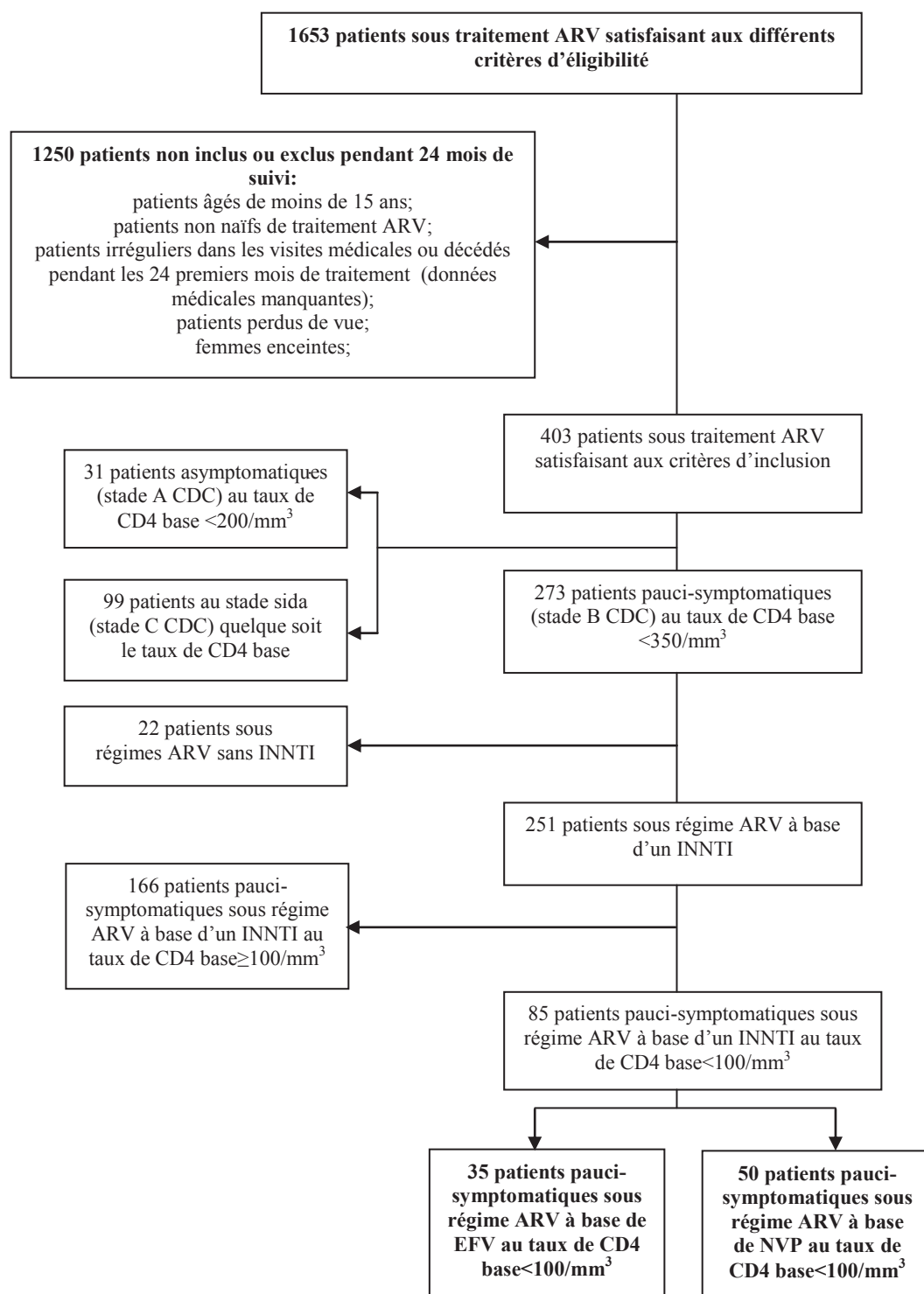


Figure 2.14. Diagramme de sélection des patients des groupes « NVP » et « EFV » en situation d'immunodépression profonde à l'initiation du traitement

Un total de 85 patients répartis en 50 patients (58,8%) pour le « groupe névirapine » et 35 patients (41,2%) pour le « groupe éfavirenz », a été retenu avec un taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$. Le régime antirétroviral du « groupe névirapine » était à base de NVP associé à 2 INTI : zidovudine [AZT] + lamuvidine [3TC] (2%) ou stavudine [D4T] + lamuvidine [3TC] (98%). L'âge médian était de 39 ans et 62% était de sexe féminin dans ce groupe. Le régime antirétroviral du « groupe éfavirenz » était à base d'EFZ associé à 2INTI : AZT+3TC (37,1%) ou D4T+3TC (62,9%). L'âge médian était de 41 ans et 42,9% était de sexe féminin dans ce groupe. L'association avec (AZT+3TC) était significativement plus importante dans le « groupe éfavirenz » alors que l'association avec (D4T+3TC) était significativement plus importante dans le « groupe névirapine ». Le taux médian de CD4 base était également significativement différent entre les deux groupes ($p=0,02$). Le bon état général était significativement plus important dans le « groupe éfavirenz ». L'ensemble des caractéristiques de base des patients sont présentées dans le tableau 2.7.

Tableau 2.7. Caractéristiques de base des deux groupes de patients

Caractéristiques	Groupe Névirapine (N=50)	Groupe Efavirenz (N=35)	p
Sexe féminin [n(%)]	31 (62)	15 (42,9)	0,12*
Bon état général n(%)	10 (20)	19 (54,3)	0,002*
Age (ans) à l'initiation du traitement [médiane (IQR)]	39 (31,7-47)	41 (34-47)	0,63 [†]
Poids (kg) [médiane (IQR)]	57 (49,5-63)	60 (51-65)	0,26 [†]
Score Karnofsky base [médiane (IQR)]	90 (90-100)	100 (90-100)	0,12 [†]
Taux CD4 base $/\text{mm}^3$ [médiane (IQR)]	48 (18-77,5)	25 (13-57)	0,02 [†]
Pourcentage CD4 base [médiane (IQR)]	3 (2-5)	3 (1-6)	0,57 [†]
Taux Hb (g/dl) base [médiane (IQR)]	10,5 (9,5-11,9)	10,2 (9,1-11)	0,19 [†]
VGM base (fl) [médiane (IQR)]	82,8 (77,2-89,8)	82,8 (76-87)	0,49 [†]
Présence d'IO avant ARV [n(%)]	28 (56)	13 (37,1)	0,12*
AZT+3TC [n(%)]	1 (2)	13 (37,1)	$< 0,001^*$
D4T+3TC [n(%)]	49 (98)	22 (62,9)	$< 0,001^*$
Prophylaxie au cotrimoxazole [n(%)]	48 (96)	35 (100)	0,51*

p *test exact de Fisher, [†]test de Mann-Whitney, IQR (étendue interquartile), Hb : hémoglobine

2.5.2. Analyse globale des méta-trajectoires des taux de CD4 des deux groupes de patients très immunodéprimés.

L'arborescence qui tient compte de divers niveaux de classification avec un nombre q de classes croissant d'une partition à l'autre, est représentée par la figure 2.15. A partir des centres de gravité de faisceaux homogènes de trajectoires à chaque période commune de suivi définie (M0, M6, M12, M18, M24), le modèle a déterminé un nombre donné de méta-

trajectoires. Dans le « groupe névirapine », cinq classes de trajectoires (représentées chacune par une méta-trajectoire) ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 5 avec un score de partition de 0,71. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec une évolution similaire de leur marqueur immunologique dont les effectifs sont les suivants: P1 (n=17), P2 (n=17), P3 (n=5), P4 (n=10), P5 (n=1). La classe P5 se résume à un seul patient dont la trajectoire de taux de CD4 est singulière et assez distincte des autres. La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P3. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 et les cinq méta-trajectoires sont présentés dans la figure 2.16.

Dans le « groupe éfavirenz », cinq classes de trajectoires (représentées chacune par une méta-trajectoire) ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 5 avec un score de partition de 0,78. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec une évolution similaire de leur marqueur immunologique dont les effectifs sont les suivants: P1 (n=13), P2 (n=3), P3 (n=12), P4 (n=2), P5 (n=5). La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P2. L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 et les cinq méta-trajectoires sont présentés dans la figure 2.17.

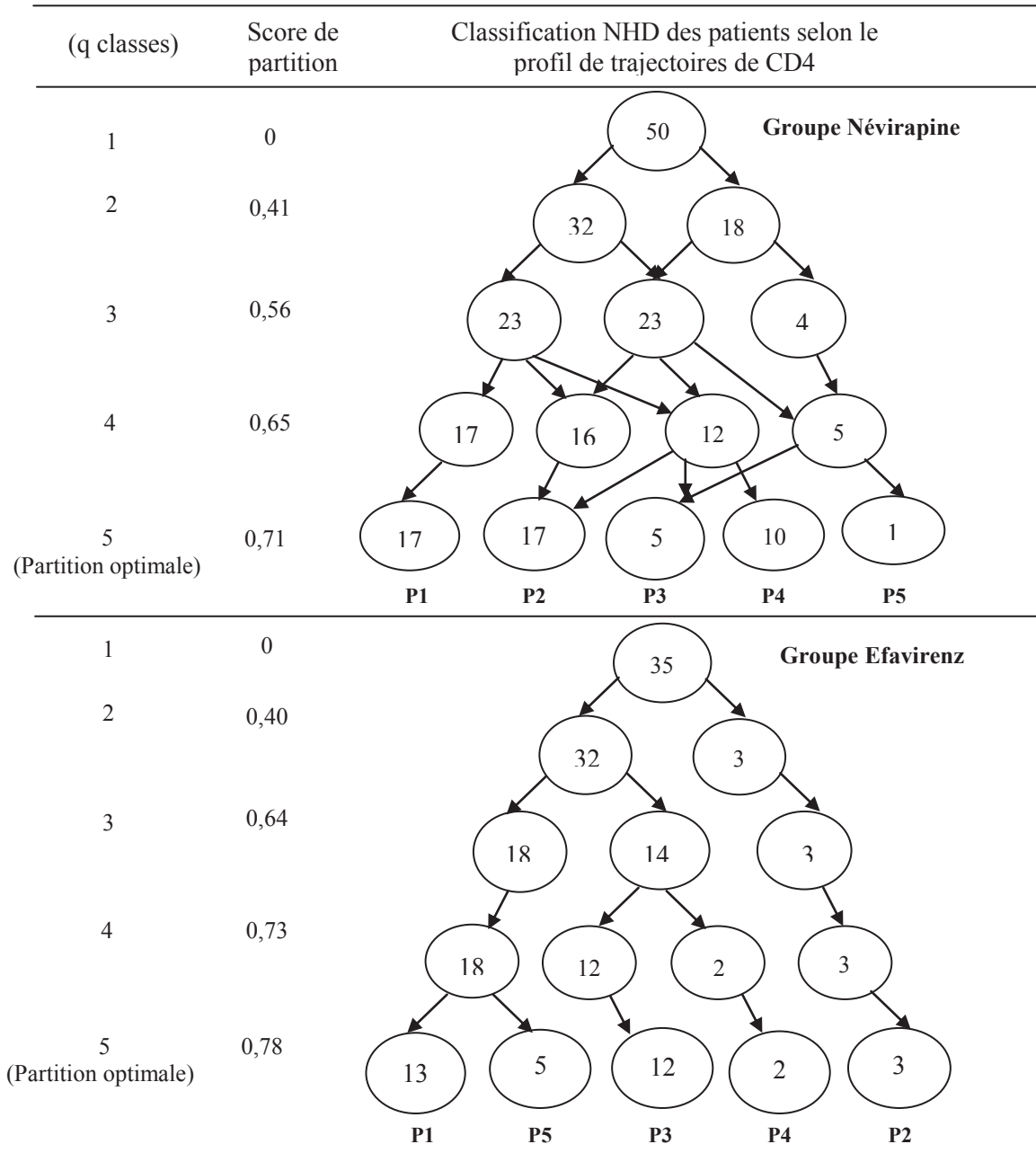


Figure 2.15. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée aux deux groupes

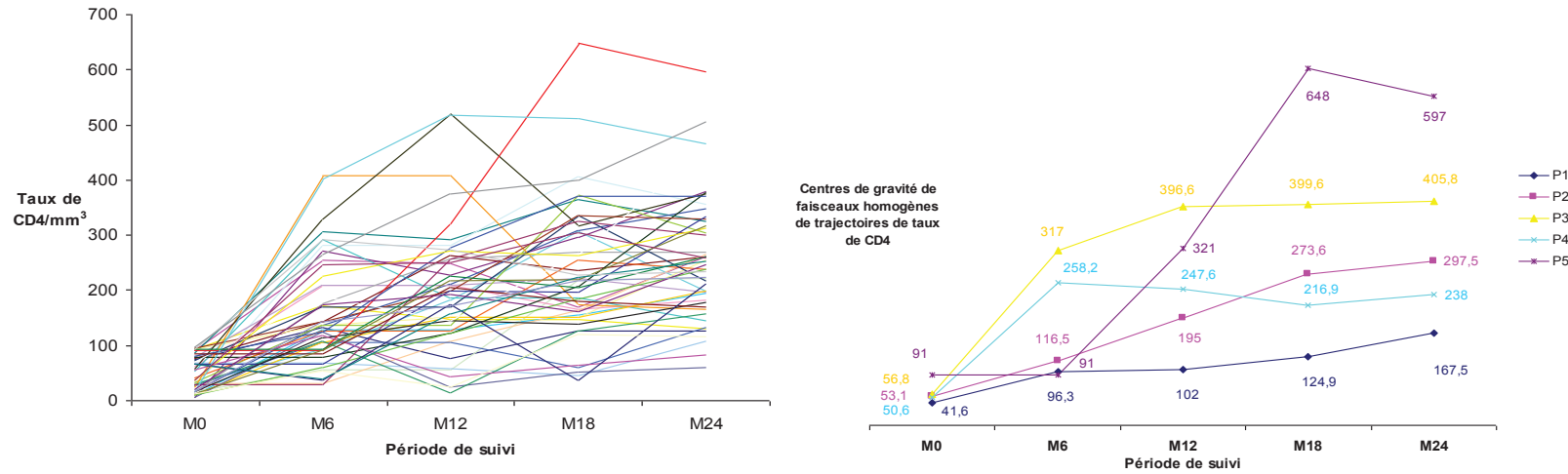


Figure 2.16. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe névirapine »

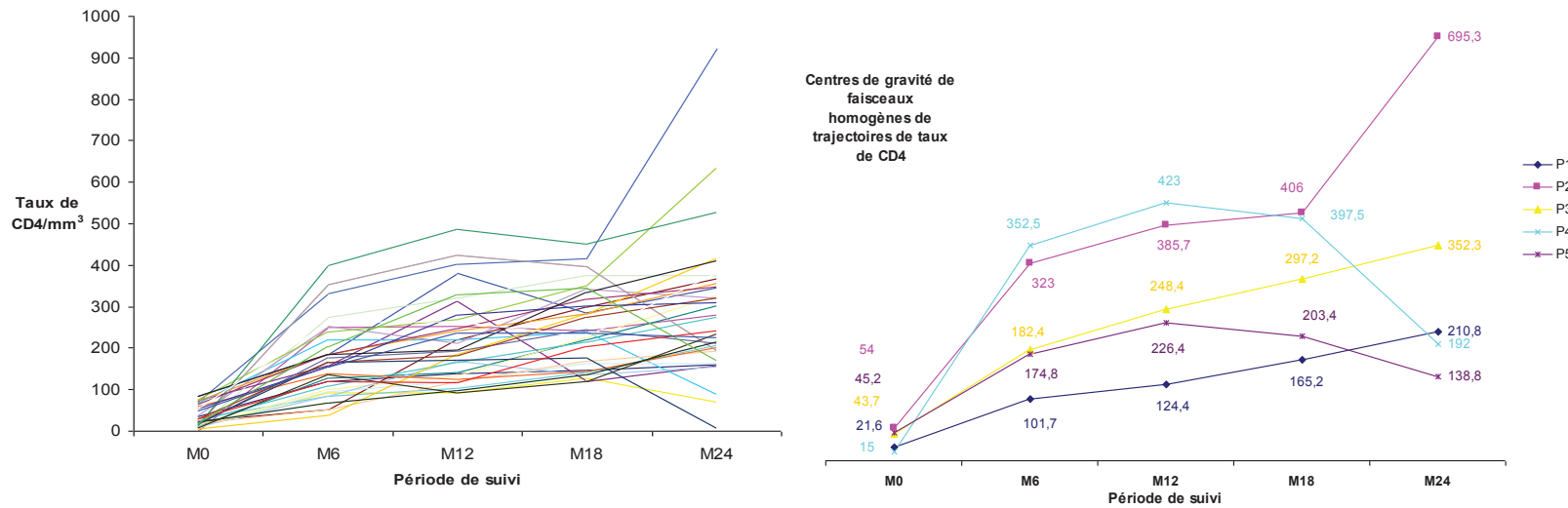


Figure 2.17. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe éfavirenz »

2.5.3. Analyse des caractéristiques de base selon les classes des deux groupes de patients très immunodéprimés

La description statistique complète des caractéristiques de base, figure dans le tableau 2.8. Ces variables qui n'ont pas servi à la partition, contribuent à une meilleure description des classes afin de mettre en exergue celles qui sont aussi explicatives des différentes partitions. Ces caractéristiques de base n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans le « groupe éfavirenz ». Dans ce groupe, les différentes classes de patients se distinguent peu selon les caractéristiques de base considérées. Par contre dans le « groupe névirapine », le sexe est explicatif de la partition des patients en cinq classes avec une variation significative entre ces classes ($p=0,004$), les autres caractéristiques de base n'ayant pas montré de différences significatives.

2.5.4. Analyse des caractéristiques de suivi selon les classes des deux groupes de patients très immunodéprimés

La description statistique complète des variables de suivi (considérées à M6, M12, M18 et M24) figure dans le tableau 2.9. Dans chaque groupe de patients, il y a une variation significative entre les classes, de toutes les variables affiliées au principal critère de réponse immunologique du traitement ayant servi à la partition: il s'agit des valeurs médianes du taux de CD4 ($p < 0,001$), du pic de CD4 ($p < 0,001$), du gain de CD4 ($p < 0,001$), et du Nadir de CD4 ($p < 0,001$ pour le « groupe névirapine » et $p=0,001$ pour le « groupe éfavirenz »). La classification en méta-trajectoires distinctes, apparaît donc comme le résultat d'une réalité physique, et non d'un partage arbitraire en classes à partir des trajectoires de taux de CD4. Les autres variables de suivi du traitement n'ayant pas servi à la partition mais considérées dans la description des groupes, n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans le « groupe éfavirenz ». Dans ce groupe, les différentes classes de patients sont donc homogènes selon ces autres paramètres cliniques et biologiques de suivi. La mise en route d'un traitement antirétroviral a sûrement contribué à améliorer dans chaque groupe ces paramètres, de façon à les rendre homogènes. En dehors donc des variables affiliées au taux de CD4, aucune autre variable de suivi clinique et biologique du traitement, n'est explicative des partitions en différentes classes effectuées par le modèle dans le « groupe éfavirenz ». Cependant dans le « groupe névirapine », d'autres variables de suivi du traitement en dehors de celles affiliées au taux de CD4 sont aussi explicatives de la partition des patients en cinq classes avec une variation significative entre ces classes. Il s'agit des variables « poids moyen » ($p=0,04$), « taux moyen d'hémoglobine » ($p=0,01$) et « gain moyen d'hémoglobine » ($p=0,02$). La réponse au traitement à base de névirapine selon ces autres

paramètres cliniques et biologiques n'est pas homogène dans ce groupe de patients. Dans le « groupe éfavirenz », la méta-trajectoire de taux de CD4 qui présente l'allure la plus intéressante est rattachée à une classe de patients qui sont tous observants. Globalement l'observance est aussi bonne chez les patients rattachés à la méta-trajectoire à l'allure la plus intéressante dans le « groupe névirapine ». Mais globalement l'observance n'est pas un facteur explicatif des différentes méta-trajectoires dans les deux groupes.

Tableau 2.8. Caractéristiques de base des patients très immunodéprimés selon les classes par groupe de traitement

Groupe de traitement	Classes issues du modèle NHD	Age (ans)		Sexe		Poids (kg)		Score Karnofsky			Anémié		IO avant ARV		Etat général		
		≤ 50 (%)	> 50 (%)	F (%)	M (%)	< 60 (%)	≥ 60 (%)	<80 (%)	80-90 (%)	> 90 (%)	Oui (%)	Non (%)	Oui (%)	Non (%)	Mau. (%)	Moy. (%)	Bon (%)
Groupe NVP (a) (N=50)	P1a (n=17)	82,4	17,6	88,2	11,8	70,6	28,4	-	76,5	23,5	76,5	23,5	76,5	23,5	0	88,2	11,8
	P2a (n=17)	76,5	23,5	58,8	41,2	64,7	35,3	-	4	96	82,4	17,6	52,9	47,1	5,9	76,5	17,6
	P3a (n=5)	80	20	60	40	60	40	-	40	60	80	20	60	40	0	80	20
	P4a (n=10)	100	0	20	80	60	40	-	40	60	70	30	30	70	0	60	40
	P5a (n=1)	100	0	100	0	100	0	-	100	0	100	0	0	100	0	100	0
	p	0,49		0,004		0,98		0,13		0,99		0,11		0,59			
Groupe EFV (b) (N=35)	P1b (n=13)	76,9	23,1	30,8	69,2	46,2	53,8	7,7	53,8	38,5	92,3	7,7	46,2	53,8	0	53,8	46,2
	P2b (n=3)	66,7	33,3	66,7	33,3	66,7	33,3	0	33,3	66,7	100	0	66,7	33,3	0	66,7	33,3
	P3b (n=12)	91,7	8,3	33,3	66,7	41,7	58,3	0	41,7	58,3	91,7	8,3	41,7	58,3	8,3	25	66,7
	P4b (n=2)	100	0	100	0	50	50	0	50	50	100	0	0	100	50	0	50
	P5b (n=5)	100	0	60	40	60	40	0	20	80	100	0	0	100	0	40,0	60
	p	0,58		0,31		0,94		0,81		1		0,23		0,36			

p : test exact de Fisher, F:féminin M : masculin, Mau : mauvais, Moy : moyen, IO : infection opportuniste

Tableau 2.9. Caractéristiques de suivi du traitement des patients très immunodéprimés selon les classes par groupe de traitement

Groupe de traitement	Classes issues du modèle NHD	Médianes (IQR)											Observ.(%)	
		Taux CD4 moyen	Nadir CD4 moyen	Pic CD4 moyen	Gain CD4 moyen	Poids moyen	Gain moyen poids	SK moyen	Taux Hb moyen	Gain Hb moyen	VGM moyen	Gain VGM moyen	Mau v	Bon.
Groupe NVP (a) (N=50)	P1a (n=17)	137,5 (89,8-151,5)	60 (35-110)	179 (129-217)	129 (52,5-187)	56,2 (50-59,2)	1 (-3,5-7,5)	97,5 (95-100)	12,3 (11,2-12,9)	2 (1-2,8)	97,8 (89,1-104,5)	19,2 (12,85-21,1)	23,5	76,5
	P2a (n=17)	222,5 (195,7-247)	126 (85,5-142,5)	325 (261,5-359)	266 (191-294)	62,5 (54-71,2)	2 (0-11)	97,5 (95-100)	12,2 (11,15-13,5)	2,6 (1,6-3,6)	96,9 (88,3-105,6)	17,8 (14,1-20)	5,9	94,1
	P3a (n=5)	385 (326,6-442,7)	291 (274-359)	506 (385-518)	329 (278,5-433)	71,5 (59,6-80,7)	9 (5-20)	100 (98,7-100)	13,4 (11,8-14,3)	4 (3,1-5,1)	93,4 (86,6-99)	16,8 (8,9-20,2)	20	80
	P4a (n=10)	244,9 (200,1-273,2)	182,90 (164,2-227)	292 (239,7-328,7)	155 (120,2-237,5)	66,4 (61,2-73,5)	8 (1,7-11,7)	100 (98,7-100)	14,2 (13,3-15,1)	3,2 (2,1-4,1)	101,7 (95,4-103,6)	15,2 (11,8-21,1)	0	100
	P5a (n=1)	414,2	91	648	506	57,5	-4	97,5	11,47	4,8	90,3	13,1	0	100
	P	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	0,04 [†]	0,05 [†]	0,22 [†]	0,01 [†]	0,02 [†]	0,60 [†]	0,82 [†]	0.33*	
Groupe EFV (b) (N=35)	P1b (n=13)	141 (133,3-181,1)	94 (76,5-119)	207 (165,5-258,5)	175 (142-231)	65,7 (60,3-70,2)	8 (4-14)	100 (100-100)	12,1 (11,6-12,8)	2,1 (1,3-3,4)	97,8 (91,4-101,9)	16,7 (10,4-24,7)	7,7	92,3
	P2b (n=3)	465,7 (374-517,7)	331 (238-400)	637 (526-923)	561,7 (512-851)	62,7 (62,5-82,5)	12 (2-19)	100 (100-100)	12,5 (12,3-13,4)	2,8 (0,8-3,6)	96,5 (94,9-101,7)	14,7 (12,5-28,4)	0	100
	P3b (n=12)	270,2 (240,9-283,6)	184 (157,5-223,7)	361,5 (325,7-381)	287 (280,7-339)	69,7 (60,3-79,5)	12,5 (1,7-17,7)	100 (100-100)	12,4 (11,7-13,1)	2,3 (1,3-3,2)	97 (88,5-106)	17,6 (12,8-21,4)	0	100
	P4b (n=2)	341,2 (341-341,5)	192 (192-192)	423 (423-423)	177 (177-177)	94,1 (93,7-94,5)	38,5 (38-39)	100 (100-100)	11,5 (11,47-11,47)	3,7 (3,7-3,7)	102,6 (102,5-102,5)	31,8 (31,8-31,8)	50	50
	P5b (n=5)	192,5 (158,6-209,7)	120 (49,5-165)	239 (206,5-279)	83 (6,5-186)	62 (53,7-68,8)	3 (1-6,5)	100 (98,7-100)	11,3 (10,7-12,7)	1,3 (0,5-3,6)	101,1 (93,6-106,8)	14,2 (3,4-25,7)	40	60
	P	< 0,001 [†]	0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	0,11 [†]	0,07 [†]	0,55 [†]	0,18 [†]	0,39 [†]	0,68 [†]	0,33 [†]	0.05*	

[†]p test de Kruskal-Wallis, *p test exact de Fisher, IQR (étendue interquartile), Observ : observance, Mauv : mauvaise, Bon : bonne, Hb: hémoglobine

2.5.5. Comparaison globale de la réponse immunologique entre les deux groupes

Globalement, il n'y a pas de différence significative dans la réponse immunologique entre le « groupe névirapine » et le « groupe éfavirenz » chez les patients naïfs symptomatiques très immunodéprimés; même si à l'initiation du traitement, une différence significative entre les taux de CD4 ($p=0,02$) a existé entre les deux groupes (figure 2.18). Mais comme nous l'avons montré précédemment, des différences existent dans la réponse immunologique entre les classes de patients au sein de chaque groupe.

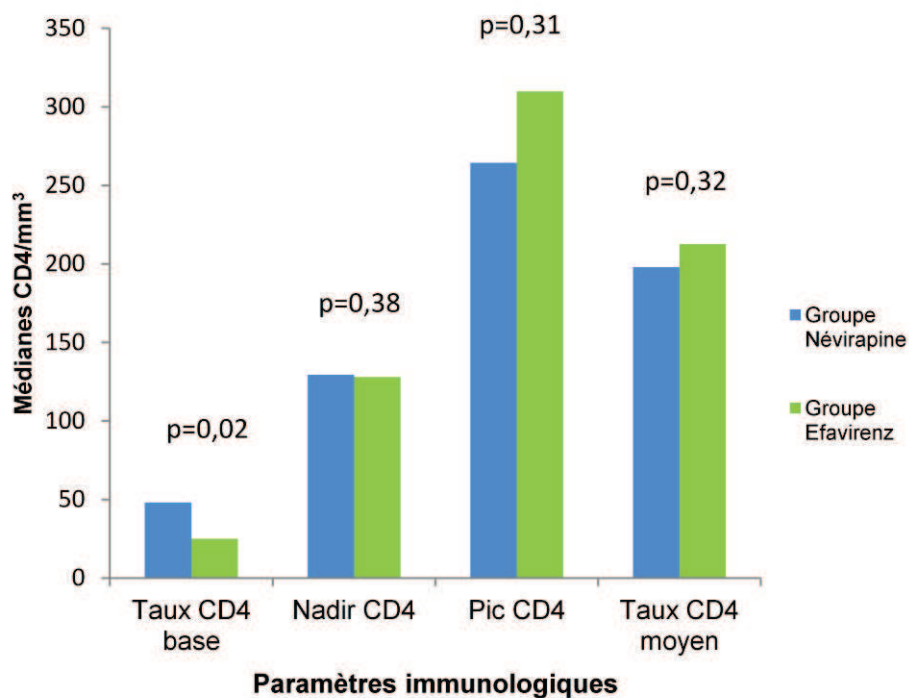


Figure 2.18. Comparaison globale de la réponse immunologique entre les deux groupes (p test de Mann-Whitney)

2.6. Méta-trajectoires des taux de CD4 par taxonomie dans l'étude de la réponse de la thérapie antirétrovirale chez les patients asymptomatiques et au stade sida.

Dans l'histoire naturelle de l'infection VIH/sida, il est important de limiter la progression clinique du stade asymptomatique au stade sida. Dans la prise en charge de l'infection VIH/sida, les patients asymptomatiques au taux de CD4 relativement bas ($<200/\text{mm}^3$) sont autant éligibles pour le traitement que les sujets au stade sida. La mise en route du traitement permet de réduire la progression de la maladie chez les patients asymptomatiques et assurer une bonne qualité de vie et améliorer la survie chez les patients au stade sida. Et cela passe nécessairement par la recherche de déterminants limitant l'optimisation thérapeutique dans ces deux catégories cliniques de patients. Nous nous sommes intéressés à l'étude de la réponse antirétrovirale par taxonomie des trajectoires de taux de CD4 par le modèle de classification NHD afin d'en déterminer les déterminants chez ces groupes de patients très opposés sur le plan clinique à Abidjan. Dans notre base de données observationnelles, nous avons sélectionné pour cette étude, 129 patients sous TAHA (30 patients asymptomatiques et 99 patients au stade sida). La taxonomie des trajectoires de taux de CD4 en méta-trajectoires par le modèle NHD a été appliquée à chacun des deux groupes de patients.

2.6.1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques de base

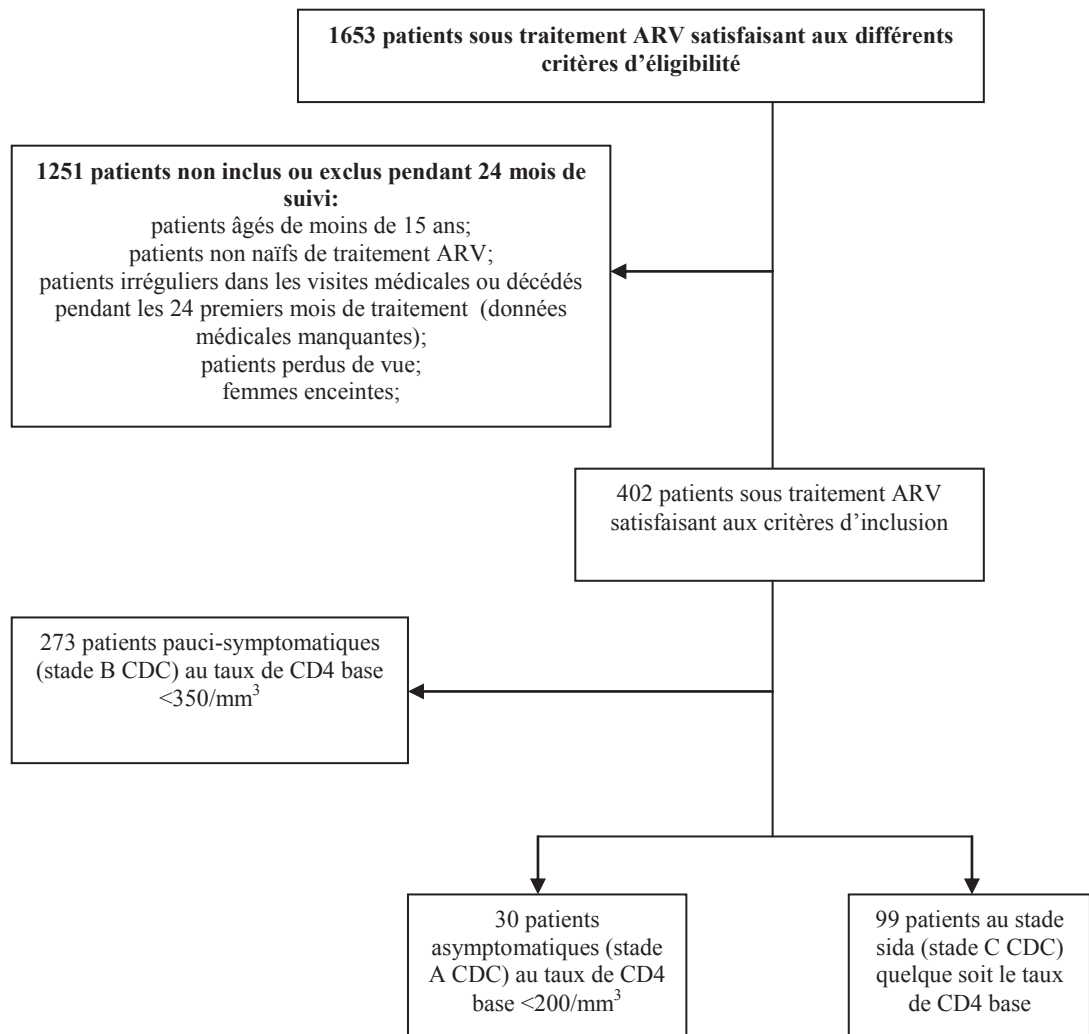


Figure 2.19. Diagramme de sélection des patients des groupes « asymptomatiques » et « stade sida »

Le régime antirétroviral de base des patients asymptomatiques (stade CDC A) était soit 2 INTI+1INNTI (93,3%) [(AZT ou D4T) +3TC+ (NVP ou EFV)] soit 2 INTI+1 IP/r (6,7%) [AZT+3TC+LPV/r]. L'âge médian était de 38 ans et 46,7% était de sexe féminin. Les patients au stade sida (stade CDC C) étaient sous régime antirétroviral soit à base d'un INNTI (95%) [NVP ou EFV] soit à base d'un IP (5%) [IDV/r ou NFV]. L'âge médian était de 37 ans et 62,6% était de sexe féminin. Les caractéristiques de base des deux groupes de patients sont présentées comparativement dans le tableau 2.10.

Tableau 2.10. Caractéristiques de base des patients

Caracatéristiques	catégorie «asymptomatique» N=30	catégorie «sida» N=99	p
Sexe féminin n(%)	14 (46,7)	62 (62,6)	0,37 [‡]
Bon état général n(%)	19 (63,3)	21 (21,2)	0,004 [‡]
Régime ARV contenant un IP n(%)	2 (6,7)	5 (5,0)	-
Régime ARV contenant un INNTI n(%)	28 (93,3)	94 (95)	>0,05*
Prophylaxie au cotrimoxazole n(%)	28 (93,3)	90 (90,9)	> 0,05*
Age (ans) à l'initiation du traitement [médiane (IQR)]	38 (31-49,5)	37 (32-47)	0,87 [†]
Poids kg [médiane (IQR)]	64 (50-71)	54 (45-63)	0,006 [†]
Score Karnofsky base [médiane (IQR)]	100 (90-100)	90 (80-90)	<0,001 [†]
Taux base CD4 /mm ³ [médiane (IQR)]	145,5 (106-189,5)	107 (29-181)	0,09 [†]
Pourcentage CD4 base [médiane (IQR)]	10 (6,75-14,25)	6 (3-10)	0,007 [†]
Taux HB (g/dl) base [médiane (IQR)]	10,75 (9,95-12,325)	9,6 (8,1-10,9)	0,002 [†]
VGM (fl) base [médiane (IQR)]	81,5 (77,425-88,45)	83 (74,5-88,1)	0,65 [†]

[‡]test de Khi-deux, *test de Fisher, [†]test de Kruskal Wallis

2.6.2. Analyse des méta-trajectoires des taux de CD4 selon la classification NHD appliquée aux groupes «asymptomatiques» et «sida»

L'arborescence qui tient compte de divers niveaux de classification avec un nombre q de classes croissant d'une partition à l'autre, est représentée par la figure 2.20. A partir des centres de gravité de faisceaux homogènes de trajectoires à chaque période commune de suivi définie (M0, M6, M12, M18, M24), le modèle a déterminé un nombre donné de méta-trajectoires.

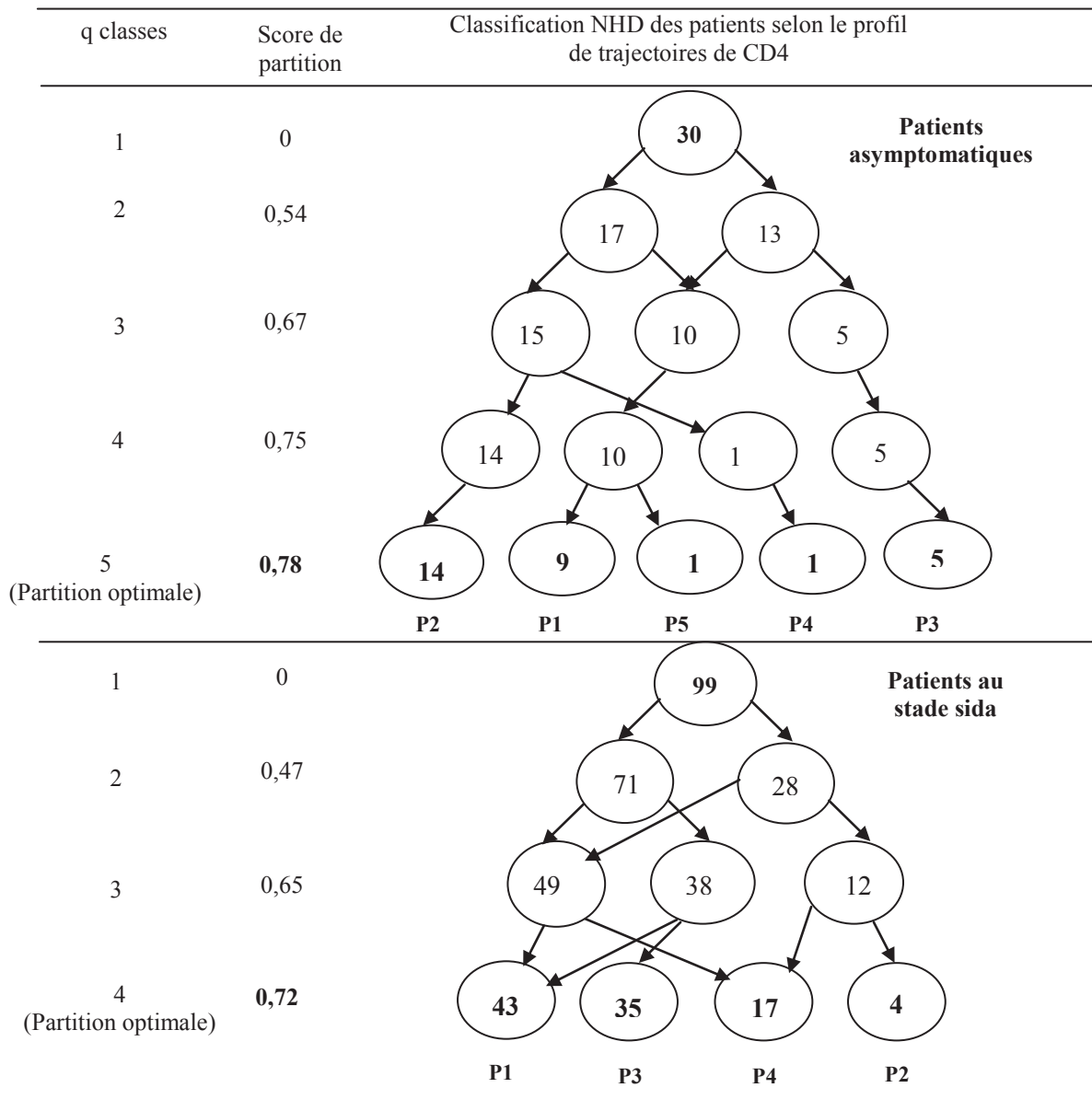


Figure 2.20. Arbres observés à partir de la méthode NHD appliquée aux deux groupes

2.6.2.1. Analyse des méta-trajectoires des taux de CD4 du groupe « asymptotique »

Dans la catégorie des patients asymptomatiques, cinq classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 5 avec un score de partition de 0,78 (figure 2.20). L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 2.21. Cinq méta-trajectoires ont été déterminées (figure 2.21) par le modèle. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 (n=9), P2 (n=14), P3 (n=5), P4 (n=1), P5 (n=1). Les classes P4 et P5 se résument chacune à un seul patient dont la trajectoire de taux de CD4 n'a pu être intégrée aux autres classes par le modèle. Leur trajectoire paraît alors singulière et assez distincte des autres. La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P3 (16,7% des patients de cette catégorie), les patients de cette classe débutent le traitement avec des taux de CD4 les plus élevés. Dans le groupe « asymptotique », les méta-trajectoires présentent des allures très variables et nous notons même un chevauchement de certaines d'entre-elles. Dans la plupart des cas, au début l'évolution des méta-trajectoires présente une pente croissante assez franche puis l'évolution devient par la suite très variable.

2.6.2.2. Analyse des méta-trajectoires des taux de CD4 du groupe « sida »

Quatre classes ont été déterminées pour une taxonomie optimale de niveau 4 avec un score de partition de 0,72 dans la catégorie des patients au stade sida (figure 2.20). L'ensemble des trajectoires des taux de CD4 est présenté dans la figure 2.22. Quatre méta-trajectoires ont été déterminées (figure 2.22) par le modèle. A chacune de ces méta-trajectoires correspond une classe de patients avec les effectifs suivants: P1 (n=43), P2 (n=4), P3 (n=35), P4 (n=17). La méta-trajectoire qui semble la plus intéressante, est celle de la classe P2 (4% des patients de cette catégorie). Dans le groupe « sida », les méta-trajectoires sont assez distinctes, elles ne se chevauchent pas. Elles présentent toutes une première phase de croissance rapide puis l'évolution semble se stabiliser dans la seconde.

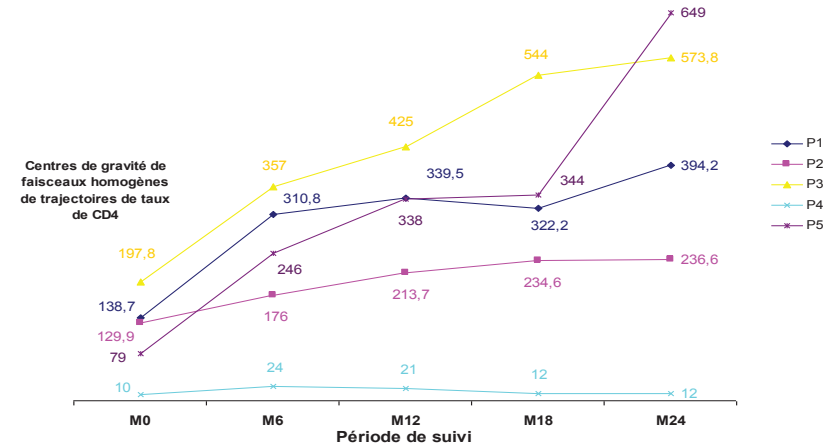
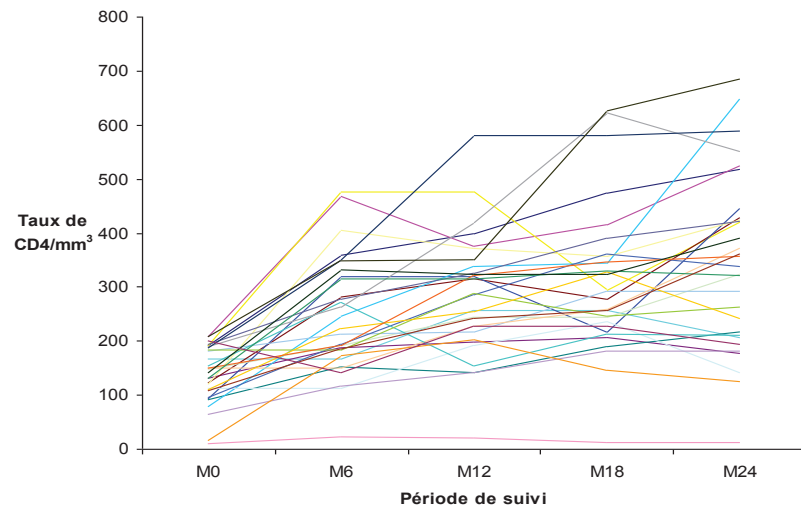


Figure 2.21. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe asymptomatique »

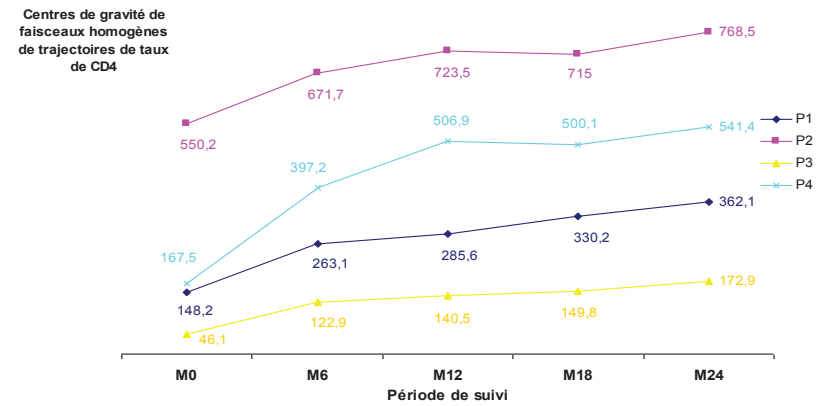
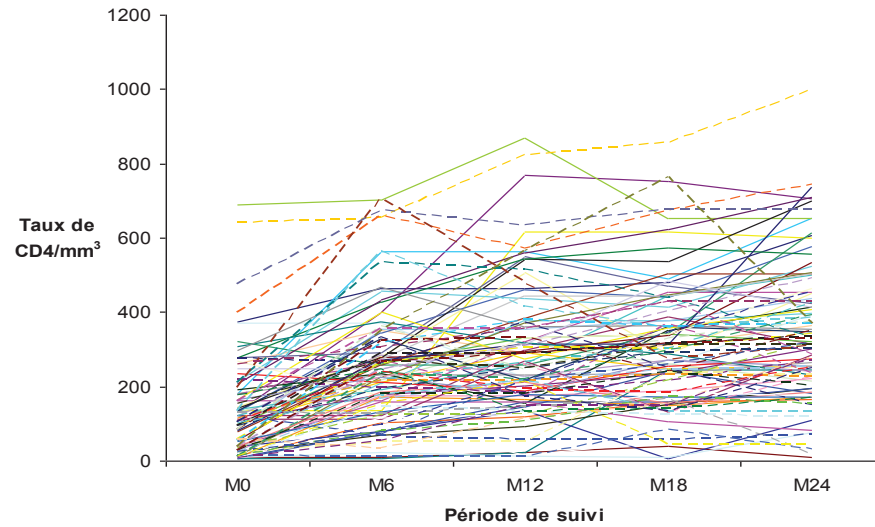


Figure 2.22. Trajectoires et méta-trajectoires des taux de CD4 du « groupe sida »

2.6.3. Analyse des caractéristiques de base selon les classes de patients liées aux méta-trajectoires de taux de CD4 par stade clinique

La description statistique complète des caractéristiques de base, figure dans le tableau 2.11. Ces variables qui n'ont pas servi à la partition, contribuent à une meilleure description des classes afin de mettre en exergue celles qui sont aussi explicatives des différentes partitions. La plupart des variables liées aux caractéristiques de base n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans les catégories «asymptomatiques» et «sida», à l'exception des variables «taux de CD4 base ($p < 0,001$)» et «pourcentage de CD4 base ($p < 0,05$)» qui sont aussi explicatives de la partition en quatre classes liées à la réponse immunologique chez les patients au stade sida. De façon particulière, les patients liés à la méta-trajectoire la plus intéressante présentent tous un taux de CD4 base $\geq 100/\text{mm}^3$ dans la catégorie «asymptomatiques» et un taux de CD4 base $> 350/\text{mm}^3$ dans la catégorie «sida». Leurs autres caractéristiques de base ne sont pas assez discriminantes de celles des autres classes de chaque catégorie.

2.6.4. Analyse des caractéristiques de suivi selon les classes de patients liées aux méta-trajectoires de taux de CD4 par stade clinique

La description statistique complète des variables de suivi (considérées à M6, M12, M18 et M24) figure dans le tableau 2.12. Dans les deux catégories cliniques «asymptomatiques» et «sida», il y a une variation significative entre les classes ($p < 0,001$), de toutes les variables affiliées au principal critère de réponse thérapeutique ayant servi à la partition: il s'agit des valeurs médianes du taux de CD4, du Nadir de CD4, du pic de CD4 et du gain de CD4. La classification en méta-trajectoires distinctes, apparaît donc comme le résultat d'une réalité physique, et non d'un partage arbitraire en classes à partir des trajectoires de taux de CD4. Les autres variables de suivi du traitement n'ayant pas servi à la partition mais considérées dans la description des groupes, n'ont pas montré de variation significative entre les différentes classes dans les deux catégories. Dans celles-ci, les différentes classes de patients sont donc homogènes selon ces autres paramètres cliniques et biologiques de suivi. La mise en route d'un traitement antirétroviral a sûrement contribué à stabiliser ou à améliorer dans chaque groupe ces paramètres, de façon à les rendre homogènes. En dehors donc des variables affiliées au taux de CD4, aucune autre variable de suivi clinique et biologique du traitement, n'est explicative des partitions en différentes classes effectuées par le modèle dans les catégories de patients asymptomatiques et au stade sida. Les patients liés à la méta-trajectoire la plus intéressante dans catégorie clinique présentent tous une bonne observance. Le gain VGM de ces patients est le plus élevé par rapport aux autres classes dans la catégorie «asymptomatique». Les patients dont la méta-trajectoire est la plus intéressante dans la catégorie «sida» ont un taux d'hémoglobine, un VGM et un gain VGM les plus importants.

Tableau 2.11. Caractéristiques de base des classes selon la catégorie clinique

Catégorie clinique	Classes issues du modèle NHD	Age (ans)		Sexe		Poids (kg)		Taux de CD4 base				Anémié		Pourcentage CD4		Etat général		
		≤ 50 (%)	> 50 (%)	F (%)	M (%)	< 60 (%)	≥ 60 (%)	-	< 100	≥ 100	-	Oui (%)	Non (%)	< 15 (%)	≥ 15 (%)	Mauvais (%)	Moyen (%)	Bon (%)
Patients asymptomatiques (a) (N=30)	P1a (n=9)	88,9	11,1	33,3	66,7	44,4	55,6	-	22,2	77,8	-	66,7	33,3	77,8	22,2	-	44,4	55,6
	P2a (n=14)	78,6	21,4	50	50	35,7	64,3	-	21,4	78,6	-	92,9	7,1	71,4	28,6	-	35,7	64,3
	P3a (n=5)	40	60	60	40	40	60	-	0	100	-	80	20	80	20	-	20	80
	P4a (n=1)	100	0	0	100	100	0	-	100	0	-	100	0	100	0	-	0	100
	P5a (n=1)	100	0	100	0	100	0	-	100	0	-	100	0	100	0	-	100	0
	p	> 0,05		> 0,05		> 0,05		-	> 0,05		-	> 0,05		> 0,05		-	> 0,05 (NS)	
Patients au stade sida (b) (N=99)		≤ 50 (%)	> 50 (%)	F (%)	M (%)	< 60 (%)	≥ 60 (%)	< 100	100-200	200-350	> 350	Oui (%)	Non (%)	< 15 (%)	≥ 15 (%)	Mauvais (%)	Moyen (%)	Bon (%)
	P1b (n=43)	90,7	9,3	60,5	39,5	69,8	30,2	32,6	41,9	23,3	2,3	86	14	90,7	9,3	7	69,8	23,3
	P2b (n=4)	75	25	50	50	50	50	0	0	0	100	75	25	25	75	0	75	25
	P3b (n=35)	77,1	22,9	60	40	57,1	42,9	74,3	25,7	0	0	85,7	14,3	97,1	2,9	8,6	68,6	22,9
	P4b (n=17)	100	0	76,5	23,5	70,6	29,4	23,5	41,2	29,4	5,9	94,1	5,9	70,6	29,4	0	88,2	11,8
	p	> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,001				> 0,05		< 0,05		> 0,05		

P test de Fisher

Tableau 2.12. Caractéristiques de suivi du traitement des classes selon la catégorie clinique

Catégorie clinique	Classes issues du modèle NHD	Médianes (IQR)											Observance (%)		
		Taux CD4 moyen	Nadir CD4	Pic CD4	Gain moyen CD4	Poids moyen	Gain moyen poids	Score Karnofsk y moyen	Taux Hb moyen	Gain Hb moyen	VGM moyen	Gain VGM moyen	Mauvaise	Bonne	
Patients asymptomatiques (a) (N=30)	P1a (n=9)	326,5 (312,5-371,5)	277 (206-319,5)	421 (360-438,5)	241 (216,5-305)	65 (58,5-72,375)	5 (-1,5-10)	100 (96,25-100)	12,87 (11,835-14,435)	2,8 (1,3-3,775)	96,17 (85,2-102,435)	17,5 (11,4-20,5)	0	100	
	P2a (n=14)	217,63 (174,3125-252,8125)	161 (137-187,5)	264,5 (215,25-324,75)	110 (45-142)	72 (54,375-81,375)	2 (-2,5-5,25)	100 (99,375-100)	12,71 (11,925-13,84)	2,45 (0,9-3,45)	99,34 (92,5175-103,155)	16,1 (9-22,1)	7,1	92,9	
	P3a (n=5)	464 (441,75-514,125)	350 (306-368)	590 (521-654)	360 (321-439)	61,25 (50,125-75,25)	2 (-6,5-14)	100 (98,75-100)	12,40 (12,01-15,32)	2,3 (1,75-2,75)	99,07 (85,985-104,66)	18,1 (11,4-22,5)	0	100	
	P4a (n=1)	17,25	12	24	2	60,75	0	92,5	12,85	1,1	94,02	10,5	0	100	
	P5a (n=1)	405,25	246	649	570	63,75	26	97,5	14,77	6,3	96,57	16,1	0	100	
	p	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	0,83 [‡]	0,42 [‡]	0,22 [‡]	0,78 [‡]	0,38 [‡]	0,84 [‡]	0,87 [‡]	0,88 [‡]		
Patients au stade sida (b) (N=99)	P1b (n=43)	310,5 (261-356,25)	230 (189-266)	378 (329-453)	211 (103-303)	58,75 (55,75-65,25)	5 (1-12)	100 (97,5-100)	12,20 (11,17-13,42)	3,05 (1,5-4,35)	95,17 (91,47-105,97)	13,9 (10,85-21,575)	9,3	90,7	
	P2b (n=4)	692,38 (662,75-803,9375)	643 (586,5-653,75)	806,5 (693,75-966,5)	274,5 (24,25-356)	57,25 (39,8125-80,8725)	4 (1,75-8,5)	100 (98,125-100)	12,63 (11,9475-13,4375)	1,6 (0,275-5,775)	99,55 (84,89-112,1775)	24,7 (17,825-32,4)	0	100	
	P3b (n=35)	151 (127,25-195,5)	84 (42-133)	213 (165-251)	146 (45-183)	62 (53-73,25)	9 (4-15)	97,5 (95-100)	11,75 (10,35-13,37)	2,6 (1,7-3,75)	93,45 (87,62-101,75)	14,3 (10,875-21,275)	28,6	71,4	
	P4b (n=17)	459,5 (428,625-519,615)	344 (274,5-421)	607 (542,5-708)	425 (228,5-488)	56 (46,375-66,125)	6 (-1,5-11)	97,5 (95-100)	11,77 (10,96-12,895)	3,8 (2,6-4,8)	96,62 (93,935-107,425)	14,8 (11,6-22,1)	11,8	88,2	
	p	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	< 0,001 [†]	0,44 [‡]	0,26 [‡]	0,17 [‡]	0,60 [‡]	0,17 [‡]	0,36 [‡]	0,16 [‡]	> 0,05*		

P: [†] test de Kruskal-Wallis, [‡] test de Khi-deux, * test de Fisher

2.6.5. Analyse des caractéristiques principales des patients par l'ACM selon la catégorie clinique

2.6.5.1. Analyse des caractéristiques principales de base des patients par l'ACM selon la catégorie clinique

- caractéristiques principales de base des patients du groupe «asymptomatique» par l'ACM (figure 2.23)

La classe P4 est constitué d'un patient d'âge inférieur à 50 ans, de poids de base inférieur à 60 kg, avec un score de Karnofsky base de [80-90] et est anémié à la mise en route du traitement antirétroviral. La classe P1 représente des patients de sexe féminin dont l'âge est supérieur à 50 ans à la mise en route du traitement. La classe P3 des patients au pourcentage de CD4 inférieur à 15% et non anémiés à l'initiation du traitement. La classe P2 est celle de patients d'âge inférieur ou égal à 50 ans, de pourcentage de CD4 supérieur ou égal à 15% et anémiés à la mise en route du traitement. La Classe P5 est constituée d'un patient de sexe féminin, d'âge inférieur à 50 ans, de poids inférieur à 60 kg, de score de Karnofsky de [80-90] et anémié à l'initiation du traitement. Nous avons représenté par des clusters les principales caractéristiques de base des patients liées à la méta-trajectoire la plus intéressante (P3) et à celle la moins intéressante (P4). La principale caractéristique qui les oppose et qui est mise en évidence par l'analyse factorielle est l'absence de l'anémie dans la classe P3 par opposition à la classe P4.

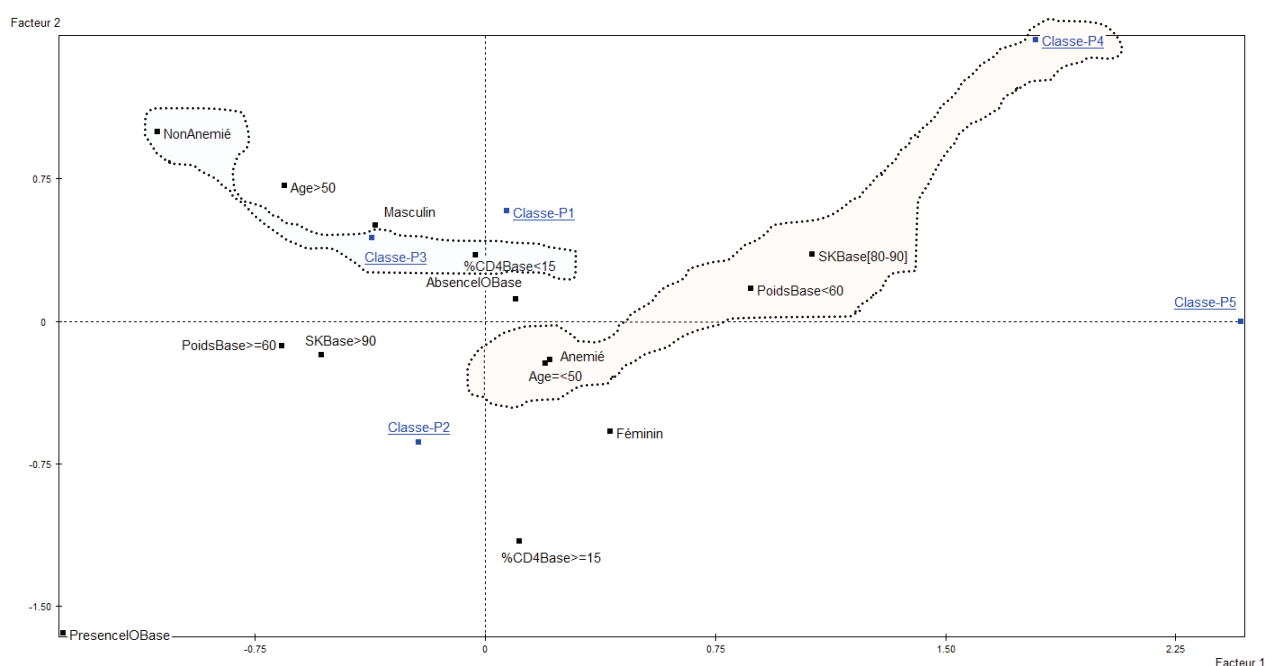


Figure 2.23. Caractéristiques principales de base des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P4) et la plus (P3) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «asymptomatique»

- caractéristiques principales de base des patients du groupe «sida» par l'ACM (figure 2.24))

Dans la classe P4, il s'agit de patients de sexe féminin avec un score de Karnofsky de [80-90] et un pourcentage CD4 supérieur à 15% avant l'initiation du traitement. La classe P1 est constituée des patients dont l'âge est en général inférieur ou égal à 50 ans avec un score de Karnofsky de [80-90]. La classe P3 représente des patients dont l'âge est supérieur à 50 ans et anémiés avec un pourcentage de CD4 base inférieur ou égal à 15%. La classe P2 est celle des patients dont le pourcentage de CD4 base est supérieur à 15%. Nous avons également représenté par des clusters les principales caractéristiques de base des patients liées à la méta-trajectoire la plus intéressante (P2) et à celle la moins intéressante (P3). La principale caractéristique qui les oppose et qui est mise en évidence par l'analyse factorielle est le pourcentage de CD4 base $>15\%$ dans la classe P2 par opposition à la classe P3.

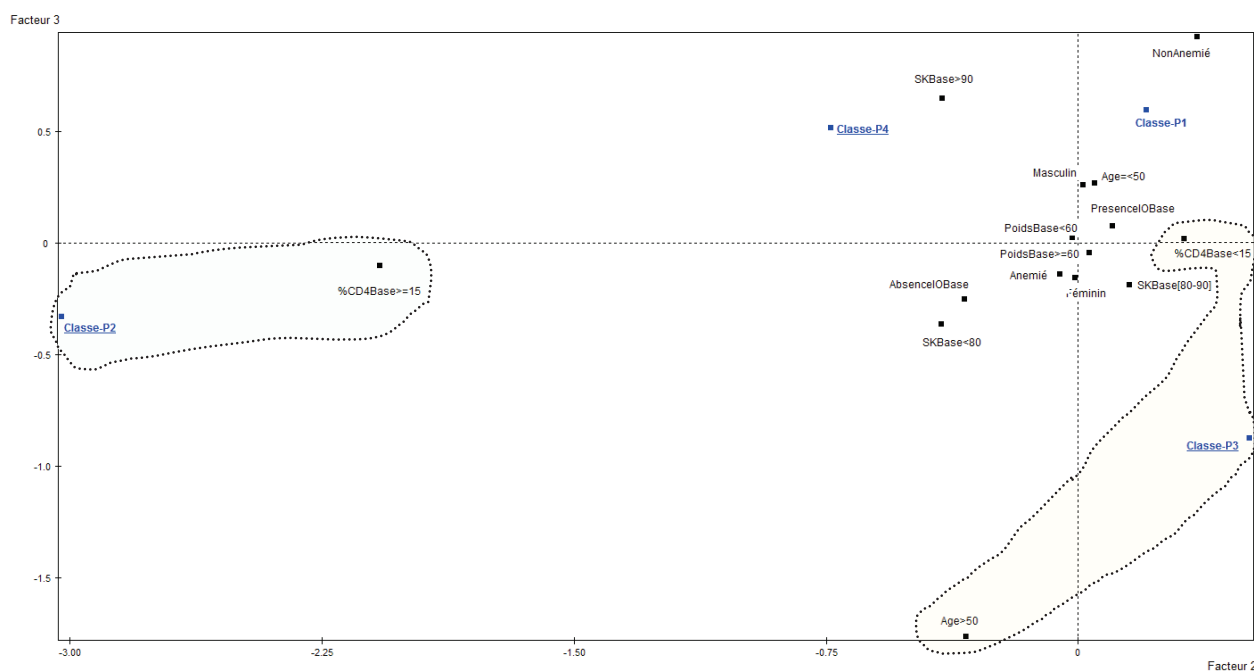


Figure 2.24. Caractéristiques principales de base des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P3) et la plus (P2) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «sida»

2.6.5.2. Analyse des caractéristiques principales de suivi des patients par l'ACM selon la catégorie clinique

-caractéristiques principales de suivi des patients du groupe «asymptomatique» par l'ACM (figure 2.25)

La classe P4 est celle des patients dont le Nadir CD4 $<100 /\text{mm}^3$, le poids moyen $> 60 \text{ kg}$, le gain moyen de poids $\leq 3,85 \text{ kg}$ et le gain d'hémoglobine $\leq 2,42 \text{ g/dl}$. La classe P1 représente des patients dont le taux moyen de CD4 $>350 /\text{mm}^3$, le Nadir CD4 compris entre 201 et

350/mm³, le Pic CD4 >350/mm³ avec un gain moyen CD4 >208,2/mm³. Ces patients ont un poids moyen ≤ 60 kg, un gain moyen de poids ≤ 3,85 kg et un taux moyen d'hémoglobine ≤ 12 g/dl. Ils présentent en général une bonne observance du traitement. La classe P3 regroupe des patients dont le taux moyen de CD4 >350 /mm³, le Nadir CD4 >350/mm³, le Pic CD4 >350/mm³ avec un gain moyen de CD4 >208,2/mm³. La classe P2 est celle des patients dont le taux moyen de CD4 ≤ 350/mm³, le Nadir CD4 compris entre 100 et 200/mm³, le Pic CD4 ≤ 350/mm³, un gain moyen de CD4 ≤ 208,2/mm³. Ils ont un poids moyen ≤ 60 kg, un gain moyen de poids >3,85 kg, un gain d'hémoglobine >2,42 g/dl et n'ont pas subi de substitution d'antirétroviral au cours de la période de suivi. La classe P5 regroupe des patients dont le poids moyen est >60 kg, avec un gain moyen de poids >3,85 kg, un taux moyen d'hémoglobine >12 g/dl. Ces patients présentent en général une bonne observance du traitement. Nous avons représenté par des clusters les principales caractéristiques des patients liées à la méta-trajectoire la plus intéressante (P3) et à celle la moins intéressante (P4). Les valeurs les plus favorables des variables de suivi affiliées au taux de CD4 ont été confirmées par le plan factoriel pour la classe P3.

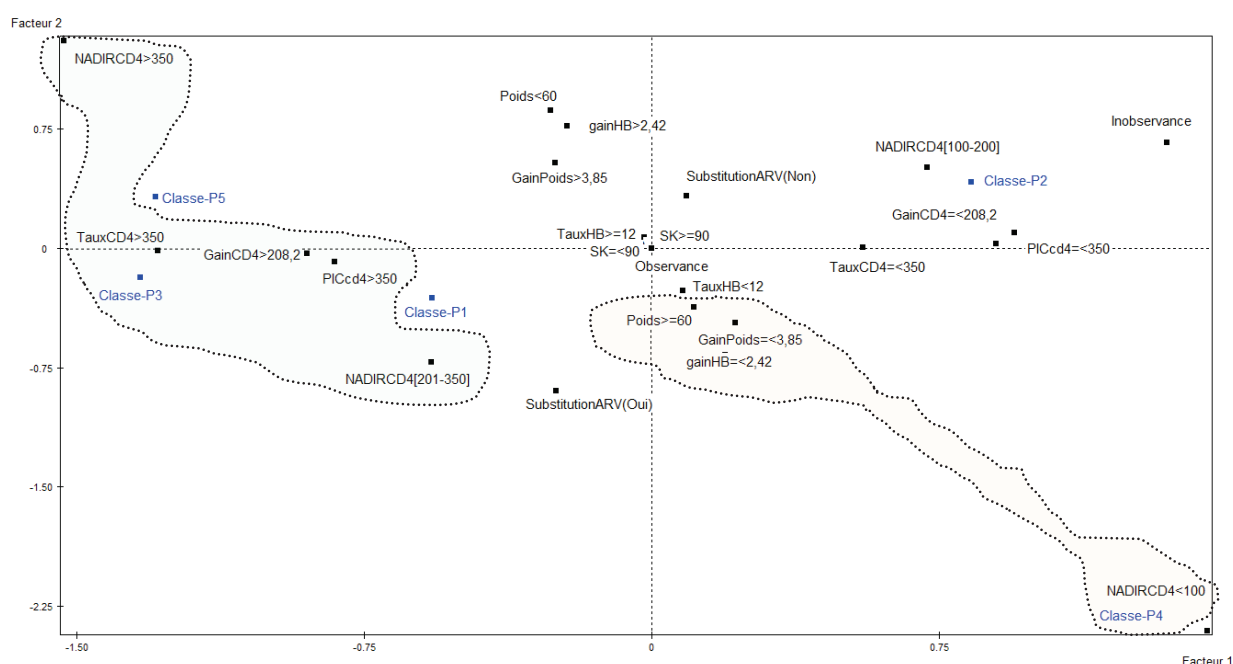


Figure 2.25. Caractéristiques principales de suivi des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P4) et la plus (P3) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «asymptomatique»

-caractéristiques principales de suivi des patients du groupe «sida» par l'ACM (figure 2.26)

La classe P4 regroupe des patients qui ont un taux moyen de $CD4 \leq 350/mm^3$, un nadir $CD4$ de $[201-350] /mm^3$, un pic $CD4 > 350/mm^3$ et un gain moyen de $CD4 > 210,42/mm^3$. Ils sont opposés à ceux de la classe P3 au regard du taux moyen de $CD4$, du nadir $CD4$, du pic $CD4$ et du gain moyen de $CD4$. La classe P1 est caractérisée les patients dont le taux moyen de $CD4 \leq 350/mm^3$, le poids moyen ≤ 60 kg mais avec un gain moyen de Poids $> 7,20$ kg et un gain d'hémoglobine $> 2,81$ kg. Leur score de Karnofsky est généralement > 90 . Ils n'ont pas subi de substitution d'antirétroviral pendant la période de suivi et présentent une bonne observance. La classe P3 est celle des patients dont le taux moyen de $CD4 \leq 350/mm^3$ avec un nadir $CD4 < 100/mm^3$. Ces patients ont en général un poids moyen ≥ 60 kg avec un gain moyen de poids $> 7,20$ kg. La classe P2 représente des patients dont le taux moyen de $CD4 > 350/mm^3$, un nadir $CD4 > 350/mm^3$, un pic $CD4 > 350/mm^3$ et un gain moyen de $CD4 > 210,42/mm^3$. Ces patients ont également un Score de Karnofsky > 90 et un gain d'hémoglobine $> 2,81g/dl$. Ils sont aussi caractérisés par une bonne observance du traitement et n'ont pas subi de substitution d'antirétroviral dans leur régime thérapeutique au cours de la période de suivi. Nous avons également représenté par des clusters les principales caractéristiques des patients liées à la méta-trajectoire la plus intéressante (P2) et à celle la moins intéressante (P3). Les variables de suivi les plus discriminantes entre les deux classes, sont le taux moyen de $CD4$ et le nadir $CD4$.

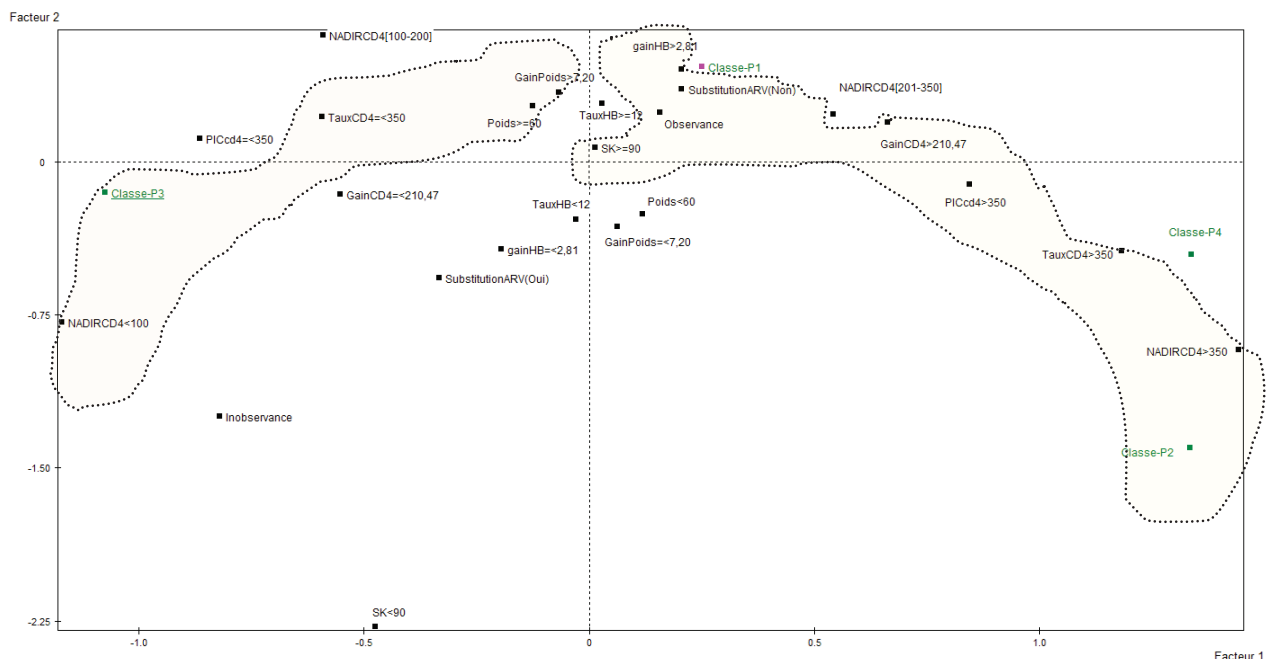


Figure 2.26. Caractéristiques principales de suivi des classes représentant la méta-trajectoire la moins (P3) et la plus (P2) intéressante par plans factoriels multiples dans la catégorie «sida»

2.7. Discussion

-La première analyse des méta-trajectoires du marqueur immunologique a permis d'étudier les déterminants de ces évolutions-types chez des groupes de patients traités soit par un régime à base d'éfavirenz soit par un régime à base de névirapine. Le traitement par EFV a une efficacité équivalente à celle du traitement à base d'un antiprotéase (indinavir) en termes de réduction de la charge virale et de remontée des CD4 [Tanon 2008]. Le régime à base d'éfavirenz a également été efficace et bien suivi au cours du premier semestre chez les adultes infectés par le VIH1 en Côte d'Ivoire. La tolérance hépatique et cutanée à l'éfavirenz a été très bonne, ce qui lui confère des avantages en tant que INNTI en première ligne [Danel 2006]. De même le traitement à base de NVP a une efficacité assez comparable à celle du traitement à base d'un antiprotéase en terme de réponse immunologique [Wood 2003a]. L'efficacité de l'un ou l'autre de ces INNTI (NVP ou EFV) doit être garantie et suivie afin d'éviter une pharmacorésistance croisée au sein de cette classe de choix en première ligne dans un pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire. Cette étude de modélisation par taxonomie des trajectoires des taux de CD4 a alors mis en exergue l'influence de certaines caractéristiques sur la réponse du régime antirétroviral à base d'éfavirenz à Abidjan. Il s'agit de facteurs statistiquement significatifs et ceux dont une liaison particulière avec les classes a été mise en évidence par l'ACM (taux de CD4 base, pourcentage CD4 base, observance, présence ou non d'infections opportunistes base, statut anémié ou non avant le traitement, poids au début du traitement...). Dans l'étude de la réponse du régime antirétroviral à base névirapine, de façon générale, selon le profil des méta-trajectoires, les gains de CD4 sont assez francs pendant les six premiers mois du traitement, puis sont d'évolution variable par classe quelque soit le taux de CD4 base. Kitahata et al ont également noté de meilleurs résultats à six mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral hautement actif à tous les niveaux de taux de CD4 base [Kitahata 2002]. D'autres auteurs, Neuwelt et al, ont montré que l'efficacité à court terme du régime à base de névirapine était équivalente à celle du régime à base d'éfavirenz, et que le choix entre les deux INNTI pourrait être basé sur leur efficacité à long terme, leur tolérance, sur leur observance, leur coût ou enfin sur leur disponibilité [Neuwelt 2003]. Dans chaque catégorie de CD4 base, la classe de patients au taux de CD4 base le moins élevé, présente une évolution lente de ce marqueur immunologique au cours du traitement. La réponse immunologique du traitement est aussi plus intéressante chez des patients avec un taux de CD4 base supérieur à 200/mm³. Les patients au taux de CD4 inférieur à 100/mm³ avec des infections opportunistes à l'initiation du traitement, étaient caractérisés par une bonne observance. Par conséquent, cela a permis, malgré une évolution

lente du taux de CD4, d'améliorer certains paramètres cliniques. Cependant, il faut noter que chez ces patients, l'amélioration du poids et du taux d'hémoglobine est très variable selon les classes définies par le modèle. Dans tous les cas des gains substantiels de CD4, ont été constatés dans plusieurs classes de patients au taux de CD4 base inférieur à $100/\text{mm}^3$. Dans chaque catégorie de CD4 base, la méta-trajectoire la plus intéressante présente deux phases: une phase initiale d'évolution de taux de CD4 à pente importante, puis une évolution plus progressive dans la seconde phase. Plusieurs auteurs ont également montré qu'après le début du traitement antirétroviral des PVVIH, l'augmentation des cellules CD4 présente un profil biphasique caractéristique. Une phase initiale abrupte reflète probablement la redistribution des cellules du tissu lymphoïde au cours des premiers mois de traitement [Pakker 1998, Bucy 1999, Lederman 2001, Diaz 2003]. Par la suite la pente diminue mais le nombre de cellules CD4 continue d'augmenter en moyenne de 35 à $75/\text{mm}^3$ (médiane) par an, si la suppression virale est maintenue [Kaufmann 2002, Hunt 2003, Gulick 2003, Viard 2004, Smith 2004a]. Cependant, des analyses qui séparent la phase initiale de croissance du nombre de cellules CD4 peut être nécessaire, parce que différents facteurs semblent influencer cette pente initiale importante [Hunt 2003, Smith 2004b]. Le pourcentage de CD4 base, parallèlement au taux de CD4 base, est également lié à la réponse immunologique du traitement. En effet, un pourcentage de CD4 base supérieur ou égal à 15 est lié au taux de CD4 base supérieur à $200/\text{mm}^3$, avec une évolution des taux de CD4 plus marquée sous traitement. La présence ou l'absence d'infections opportunistes à la base, influence la réponse immunologique du traitement. En effet dans notre étude, les patients au taux de CD4 base inférieur à $100/\text{mm}^3$ étaient particulièrement caractérisés par la présence d'infections opportunistes au début du traitement; par opposition aux patients au taux de CD4 base supérieur à $200/\text{mm}^3$ qui n'en avaient pas. Globalement l'influence de certaines caractéristiques sur la réponse du régime antirétroviral à base de névirapine à Abidjan a été mise en exergue (taux de CD4 base, pourcentage CD4 base, observance, présence ou non d'infections opportunistes base). Ces facteurs mis en exergue avec le régime à base de névirapine font également partie de ceux évoqués avec le régime à base d'éfavirenz.

L'un des facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, est le taux de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement [Yamashita 2001, Moore 2005a, Garcia 2004]. Une valeur de pourcentage de lymphocytes CD4 base de moins de 15% des lymphocytes totaux est considérée comme une situation à risque d'infection opportuniste dont il faut tenir compte, même si le nombre absolu des CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$ [Moore 2005b]. Le taux d'échec thérapeutique augmente rapidement

quand l'observance diminue [ANRS 2001]. Cet échec pouvant être corrélé à l'évolution du taux de CD4 par la définition de l'échec immunologique [Eholié 2003]. Une autre étude a déterminé la relation entre l'observance et la réponse immunovirologique. Les résultats ont montré de réelles difficultés d'observance au traitement antirétroviral à Abidjan. Aussi importe-t-il d'optimiser l'observance indispensable au succès thérapeutique [Orrel 2003]. Le problème d'observance est corroboré par une série d'études en Afrique [Tassie 2003, Lanièce 2003, Nachega 2004, Daniel 2004, Eholié 2007, Yeni 2008], dans laquelle, le plus faible taux était observé en Côte d'Ivoire. Les infections opportunistes constituent un indicateur clinique assez important de l'appréciation de la réponse antirétrovirale. Elles sont en rapport avec la progression de la maladie; leur rémission ou leur survenue peut donc être corrélée à l'évolution des taux de CD4. L'influence du poids de base sur la réponse immunologique du régime à base d'éfavirenz a été notable. Le poids de base permet d'apprécier le gain de poids suite à l'instauration du traitement. Même si le poids corporel n'est pas considéré comme un critère d'efficacité dans la littérature, un gain de poids est quand même un élément encourageant et de satisfaction dans le suivi des PVVIH sous traitement. Chez les patients symptomatiques, l'efficacité du traitement se traduit par une amélioration de l'état général avec reprise de poids et disparition des symptômes préexistants [Anastos 2004a], comme cela a été le cas dans notre étude avec les patients au taux de CD4 base inférieur à $100/\text{mm}^3$ sous régime à base de névirapine. La classe de patients avec la meilleure évolution de taux de CD4, est caractérisée par une absence d'anémie au début du traitement à base d'éfavirenz. Les niveaux de taux d'hémoglobine reflètent des probabilités de progression rapide de la maladie et prédisent indépendamment le pronostic à travers des cohortes avec une diversité démographique. La diminution des taux d'hémoglobine est aussi corrélée à la chute des taux de CD4 [Costello 2005, Morcroft 1999]. Le taux d'hémoglobine est un marqueur indépendant associé de manière importante à la progression de la maladie [Moore 1998, Sullivan 1998]. Il constitue ainsi un bon paramètre de suivi des PVVIH dans le cas de la réponse antirétrovirale à partir de son taux de base et permet également de rechercher une anémie induite par un antirétroviral, pouvant nécessiter parfois la substitution par un autre antirétroviral. Dans l'étude «Multicenter AIDS Cohort Study», Tarwater et al ont relevé qu'indépendamment du taux de CD4 base, il y avait une augmentation significative du taux de CD4 au cours des deux premières années après le début de la multithérapie antirétrovirale, suivie d'une stabilisation entre deux et trois ans et demi [Tarwater 2001]. Ceci suggère l'existence d'un changement de pente de trajectoire de taux de CD4 d'environ deux ans après le début du traitement, pour atteindre un plateau. Notre étude sur les trajectoires des taux de CD4 s'est avérée donc

importante pendant ces deux années cruciales après l'initiation du traitement. Et ce, afin de rechercher tous les facteurs pouvant limiter cette évolution croissante de ce marqueur immunologique avant sa stabilisation. D'autres auteurs ont étudié les changements à long terme des trajectoires des taux de CD4 chez les patients infectés par le VIH sous thérapie antirétrovirale avec un modèle bayésien hiérarchique à changement de pente [Chu 2005]. Les taux de croissance avant changement de pente des trajectoires et les périodes de ce changement ont été associés au taux de CD4 base. Les patients à faible taux de CD4 base avaient une augmentation plus rapide au début et les points de changement de pente des trajectoires sont survenus plus tôt en comparaison avec les patients ayant des taux de CD4 base élevés. Dans cette étude, les taux de CD4 base élevés étaient supérieurs à $350/\text{mm}^3$. Dans notre étude les patients avaient tous un taux de CD4 base inférieur à $350/\text{mm}^3$. Ce qui laisse suggérer qu'ils devaient tous avoir une croissance soutenue des taux de CD4 pendant ces deux ans. Ce qui n'a pas été le cas, en analysant les méta-trajectoires de ce marqueur biologique. Les facteurs évoqués plus haut et liés aux différents profils-types de l'évolution des taux de CD4, ont certainement contribué à cet état de fait avec les régimes antirétroviraux considérés.

-La deuxième analyse des méta-trajectoires du marqueur immunologique a été effectuée chez des patients au taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$ sous traitement de première ligne à base de INNTI. Notre modèle a déterminé des méta-trajectoires des taux de CD4 chez deux groupes de patients selon le type de traitement («groupe névirapine» et «groupe éfavirenz») et nous en avons recherché les déterminants en situation donc d'immunodépression profonde. De façon générale, selon le profil des méta-trajectoires, les gains de CD4 sont assez francs pendant les six premiers mois du traitement, puis sont d'évolution variable par classe dans les deux catégories, même si les patients débutent avec des taux de CD4 base très faibles. Kitahata *et al* ont noté de meilleurs résultats à six mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral hautement actif à tous les niveaux de taux de CD4 base [Kitahata 2002]. D'autres auteurs, Neuwelt *et al*, ont montré que l'efficacité à court terme du régime à base de NVP était équivalente à celle du régime à base d'EFV [Neuwelt 2003]. L'efficacité du régime à base d'EFV a été démontrée au cours du premier semestre chez les adultes infectés par le VIH1 en Côte d'Ivoire avec un bon suivi et une bonne tolérance hépatique et cutanée [Danel 2006]. Le choix entre les deux INNTI pourrait être basé sur leur efficacité à long terme, leur tolérance, leur observance, leur coût ou enfin sur leur disponibilité [Neuwelt 2003]. Dans le «groupe névirapine», l'amélioration du poids et du taux d'hémoglobine est variable selon les classes définies par le modèle. Mais des gains substantiels de CD4, ont été constatés dans toutes les classes de patients dans ce groupe pendant les 24 mois de suivi. D'autres auteurs ont

également montré l'efficacité du régime antirétroviral à base de NVP, en termes de réponses virologique et immunologique chez des patients naïfs très immunodéprimés (taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$) [Lange 2003, Manosuthi 2004]. Cette efficacité est même équivalente à celle du régime antirétroviral à base d'EFV [Manosuthi 2004]. En effet, des gains substantiels de CD4 ont été aussi notés dans toutes les classes de patients dans le groupe EFV pendant la période de suivi. Une profonde immunodépression (taux de CD4 $<100/\text{mm}^3$) n'est pas un facteur limitant d'une croissance substantielle du taux de CD4 avec un traitement à base d'EFV comme Arribas et *al* l'ont démontré dans leur étude [Arribas 2002]. Cette efficacité du régime à base d'EFV en cas d'immunodépression profonde est même comparable à celle d'un régime à base d'inhibiteur de protéase selon Pulido et *al* [Pulido 2004]. Dans le « groupe névirapine », la méta-trajectoire la plus intéressante présente deux phases: une phase initiale d'évolution de taux de CD4 à pente importante, puis une évolution plus progressive dans la seconde phase jusqu'à M24. Dans le « groupe éfavirenz », la phase biphasique de la méta-trajectoire la plus intéressante est constatée jusqu'à M18. Comme nous l'avons déjà souligné, plusieurs auteurs ont également montré qu'après le début du traitement antirétroviral des PVVIH, l'augmentation des cellules CD4 présente un profil biphasique caractéristique. Une phase initiale abrupte reflète probablement la redistribution des cellules du tissu lymphoïde au cours des premiers mois de traitement [Pakker 1998, Bucy 1999, Lederman 2001, Diaz 2003]. Par la suite la pente diminue mais le nombre de cellules CD4 continue d'augmenter si la suppression virale est maintenue [Kaufmann 2002, Hunt 2003, Gulick 2003, Viard 2004, Smith 2004a]. Des auteurs ont étudié par modélisation les changements à long terme des trajectoires des taux de CD4 chez les patients infectés par le VIH sous thérapie antirétrovirale [Chu 2005]. Leur étude a démontré l'existence d'une substantielle variation interpersonnelle des trajectoires de taux de CD4 sans mettre en évidence les causes possibles qui y sont rattachées. Ils ont simplement évoqué une possible différence d'observance, chez des patients, spécialement des femmes avec un taux de CD4 base inférieur ou égal à $100/\text{mm}^3$, ayant un dramatique déclin de taux de CD4 à long terme après stabilisation. Notre modèle a montré une variation inter-classes de trajectoires de CD4 liée au sexe dans le «groupe névirapine». Mais l'observance n'est pas explicative des différentes méta-trajectoires obtenues dans ce groupe. De nombreuses études ont montré que le sexe n'était pas lié à l'observance au traitement antirétroviral [Glifford 2000, Kleeberger 2001, Ammassari 2002, Byakike-Tusiime 2005]. Dans le «groupe éfavirenz» aucune caractéristique de base retenue n'est explicative des différentes méta-trajectoires de taux de CD4 obtenues. Notre étude de modélisation par taxonomie des trajectoires des taux de CD4 n'a pas mis en exergue le rôle prédictif de la

plupart des caractéristiques de base sur la réponse immunologique du régime antirétroviral à l'exception du sexe dans le « groupe névirapine ». La répartition des deux sexes entre les classes de ce groupe présente une différence significative mais notre étude ne peut préciser le sexe qui est le plus influant dans la partition des classes. Une étude a évalué l'association entre les facteurs spécifiques de base des patients et chacune des deux phases de restauration des taux de lymphocytes CD4 considérées après l'initiation de la trithérapie antirétrovirale [Bennett 2002]. Dans la phase I au cours des premiers mois de traitement, l'augmentation du nombre de cellules CD4 dans la circulation apparaît en grande partie par redistribution du tissu lymphoïde solide. Dans la phase II au cours des prochaines années, une seconde phase de restauration peut être observée par la régénération progressive des cellules CD4. Fait intéressant, bien que les femmes aient une réponse immunologique significativement plus élevée dans la phase I; le sexe n'était pas un facteur prédictif significatif dans la phase II. D'autres études suggèrent que les femmes ont des niveaux d'ARN viral moins élevés à l'état d'équilibre que les hommes à des taux équivalents de lymphocytes CD4 [Farzadegan 1998]. L'existence possible de différences entre les sexes, peut être évoquée dans le degré d'expression des marqueurs qui régulent la dynamique et la répartition quantitative selon le genre. Le mécanisme régulant ces différences entre les sexes mérite une étude poussée. Une autre étude évaluant des différences entre les sexes dans la réponse antirétrovirale, a montré que les femmes avaient un taux de CD4 significativement plus faible à l'initiation du traitement. Le taux de CD4 base moins élevé chez les femmes était lié au fait que plus de femmes que d'hommes étaient Noirs africains; et ces derniers avaient un taux médian de CD4 significativement plus faible au début du traitement [Moore 2001]. D'autres déterminants prédictifs sont à rechercher pour expliquer ces différentes méta-trajectoires de taux de CD4 dans les deux groupes. Cependant ne faut-il pas évoquer une sous-classification des patients par notre modèle à partir du taux de CD4 base? Ce qui laisserait suggérer une variation de la réponse immunologique entre des patients relativement moins « profondément immunodéprimés » et des patients relativement plus « profondément immunodéprimés » parmi l'ensemble des patients au taux de CD4 base $<100/\text{mm}^3$. Communément, l'un des facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, est le taux de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement [Yamashita 2001, Moore 2005a, Garcia 2004]. Dans notre étude la réponse immunologique est équivalente entre les régimes antirétroviraux à base de NVP et d'EFV en situation d'immunodépression profonde. Cependant l'homogénéité d'autres critères de suivi (poids,

gain d'hémoglobine...) entre les patients est plus marquée au cours du traitement à base d'EFV.

-La dernière analyse des méta-trajectoires du marqueur immunologique a permis d'étudier les déterminants de ces évolutions-types chez des groupes de patients aux extrêmes de l'évolution clinique naturelle de l'infection VIH/sida (phase asymptomatique et phase sida). Ces patients naïfs sont sous traitement antirétroviral quelque soit le type de régime. Il est important d'optimiser la réponse antirétrovirale chez les patients asymptomatiques afin d'éviter une évolution rapide vers les stades CDC B ou C, et également chez les patients au stade sida pour améliorer leur qualité de vie et prolonger si possible leur durée de vie. Il nous est paru alors important de rechercher les caractéristiques liées aux évolutions-types du marqueur immunologique dans le suivi thérapeutique de chacun de ces groupes. De façon générale, selon le profil des méta-trajectoires, les gains de CD4 sont assez francs pendant les six premiers mois du traitement à l'exception des classes P2 et P4 dans la catégorie «asymptomatique» et de la classe P3 dans la catégorie «sida». Ces gains de CD4 sont par la suite d'évolution variable par classe dans chaque catégorie de patients. Dans chaque catégorie de patients, la classe de patients au taux de CD4 base le moins élevé, présente une évolution lente de ce marqueur immunologique au cours du traitement. Les patients au taux de CD4 base élevée dans la catégorie «sida» maintiennent les valeurs du marqueur immunologique à des niveaux élevés par le traitement antirétroviral. Leur méta-trajectoire semble se stabiliser au cours du temps. Dans chaque catégorie clinique, la plupart des méta-trajectoires présente les deux phases classiques de l'évolution du marqueur immunologique: une phase initiale d'évolution de taux de CD4 à pente importante, puis une évolution plus progressive dans la seconde phase [Pakker 1998, Bucy 1999, Lederman 2001, Diaz 2003, Kaufmann 2002, Hunt 2003, Gulick 2003, Viard 2004, Smith 2004a]. Notre modèle a montré une variation inter-groupes de trajectoires de CD4 liée à certaines caractéristiques. Cette dernière analyse des méta-trajectoires du marqueur immunologique corrobore la fiabilité de notre modèle, en mettant en exergue les déterminants qui constituent des facteurs prédictifs classiques de la réponse antirétrovirale. En effet, cette étude de modélisation par taxonomie des trajectoires des taux de CD4 a globalement mis en exergue le rôle prédictif de certaines caractéristiques sur la réponse du régime antirétroviral dans les deux catégories cliniques de patients traités à Abidjan (taux de CD4 base, pourcentage CD4 base, observance, âge et présence ou non d'anémie au début du traitement). Singulièrement, notre étude a montré une bonne observance chez tous les patients rattachés à la méta-trajectoire la plus intéressante du marqueur immunologique. De plus dans le profil-type d'évolution optimale du taux de CD4

dans la catégorie «asymptomatique», les patients étaient plus caractérisés par un taux de CD4 base $\geq 100/\text{mm}^3$. Ces patients étaient aussi caractérisés par une absence d'anémie à l'initiation du traitement contrairement à ceux qui étaient rattachés à la méta-trajectoire la moins intéressante. Dans la catégorie «sida», les patients rattachés à la méta-trajectoire la plus intéressante sont caractérisés par un taux de CD4 base $> 350/\text{mm}^3$ et un pourcentage de CD4 base > 15 . Alors que les patients liés à la méta-trajectoire la moins intéressante sont caractérisés par un pourcentage de CD4 base ≤ 15 , une anémie et un âge > 50 ans. Par conséquent l'âge et le pourcentage de CD4 base s'ajoutent en plus dans les déterminants du profil d'évolution des taux de CD4 dans la catégorie « sida » dans notre étude. La remontée des lymphocytes CD4, est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression a été profonde et prolongée [Yeni 2008]. Le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [Egger 2002].

2.8. Conclusion

Les facteurs déterminants le profil des méta-trajectoires de taux de CD4 au cours des régimes antirétroviraux à base d'éfavirenz ou de névirapine, doivent être considérés afin d'optimiser durablement le rendement thérapeutique au cours du suivi des patients à Abidjan. Ces régimes antirétroviraux constituent des traitements de choix en première ligne à base de INNTI. Il est important de suivre la réponse de chacun de ces régimes, de procéder à des interventions thérapeutiques à temps et renforcer l'éducation thérapeutique des patients; et ce pour éviter toute pharmacorésistance croisée des INNTI. Chez les patients profondément immunodéprimés sous ces régimes antirétroviraux, quelques paramètres de suivi du traitement expliquent ces différentes partitions de trajectoires du marqueur immunologique alors que peu de caractéristiques de base y sont significativement attachées. Cependant, il est important de noter que toutes les méta-trajectoires débutent avec des sous-catégories distinctes de taux de CD4 base, même si ce paramètre n'est pas statistiquement lié à la taxonomie. D'autres facteurs explicatifs doivent être recherchés car les caractéristiques que nous avons retenues pour décrire les patients très immunodéprimés, ne sont pas exhaustives. Il est important de tenir compte des déterminants de la réponse antirétrovirale avec les évolutions-types (méta-trajectoires) des taux de CD4 chez tous les patients quelque soit leur taux de CD4 base, leur stade clinique (asymptomatique, pauci-symptomatique ou stade sida), afin d'optimiser le rendement thérapeutique au cours de leur suivi à Abidjan. Cela permettra de réduire la progression de la maladie, assurer une bonne qualité de vie et améliorer la survie. L'efficacité du traitement antirétroviral pourra ainsi être garantie dans un pays à ressources limitées comme la Côte d'Ivoire chez tous les patients quelque soit le niveau de

CD4 base ou leur stade clinique. Le modèle de méta-trajectoires d'indicateurs biomédicaux, apporte une aide à la décision thérapeutique à condition de capitaliser au préalable une expertise suffisante en vue d'une meilleure interprétation. En croisant tous les déterminants de la réponse antirétrovirale avec la modélisation des évolutions-types des taux de CD4, nous retenons le taux de CD4 base, l'état clinique, l'observance et l'âge comme les principales variables dont l'influence sur divers types de réponse immunologique peut être quantifiée par une autre étude de modélisation (en l'occurrence par régression logistique). Ce travail a été mené dans le chapitre suivant de notre thèse.

3. Modélisation pour quantifier l'impact de facteurs predictifs sur divers types de réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale

3.1. Introduction

La mesure du taux de CD4 (biomarqueur immunologique) est recommandée en pratique courante dans le contexte de pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire pour le suivi des patients vivant avec le VIH (PVVIH). La numération des CD4 permet avant le traitement de guider la décision portant sur le moment opportun où commencer la thérapie antirétrovirale. Cette numération de CD4 est également essentielle pour faire le suivi de ce traitement et le nombre de CD4 demeure le meilleur facteur pour prédire la survenue de complications liées au VIH [Gadelha 2002, Mellors 1997]. La variable à expliquer dans cette étude de modélisation est la réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale. Nous n'avons pas choisi cette réponse en termes de succès ou d'échec immunologique. Selon l'OMS, les définitions cliniques, immunologiques et virologiques de l'échec thérapeutique utilisées aujourd'hui dans différents types de situation ou d'endroits se réfèrent à différents critères de jugement biologiques [OMS 2008a]. Le meilleur critère n'est pas déterminé et l'utilisation d'un seul type de paramètre ou différents paramètres n'est pas encore consensuelle. Un accord paraît urgent sur la façon de définir l'échec thérapeutique et de standardiser les différentes manières d'identifier celui-ci. La controverse entre l'approche immunologique et l'approche virologique de l'infection par le VIH est toujours d'actualité. Pour une stratégie thérapeutique à long terme, l'objectif principal est-il d'obtenir une charge virale du VIH indétectable sous traitement antirétroviral et de la maintenir au prix de changements successifs du traitement, ou bien de maintenir le chiffre de lymphocytes CD4 à un niveau "protecteur", quel que soit le niveau de la charge virale avec ou sans traitement antirétroviral [Piketty 2005]? Chez la plupart des patients, le nombre de CD4 augmente après la mise sous traitement et avec la restauration immunitaire. Nous avons opté pour l'expression de cette réponse immunologique en termes de gain de CD4 par rapport au taux de CD4 initial. Plusieurs recommandations internationales basées sur des études cliniques, situent plusieurs seuils assez proches de gains de CD4 qui pourraient être obtenus à 6 mois ou annuellement au cours d'un traitement antirétroviral jugé efficace. Les premiers mois de TAR sont décisifs [OMS 2008]. Le premier semestre d'un traitement antirétroviral est une période critique pour l'avenir thérapeutique et doit faire l'objet d'une attention particulière [Yeni 2008]. la signification pronostique du nombre initial de lymphocytes CD4 s'efface devant celle du nombre de lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique observés 6 mois après le début du traitement [Chêne 2003]. Cela souligne l'obligation d'efficacité immédiate du

premier traitement chez ces patients, afin d'obtenir la meilleure restauration immunitaire possible dans les meilleurs délais. L'échec immunologique peut être défini par un gain de moins de 100 CD4/mm³ depuis le début du traitement [Dray-Spira 2007]. A cela il est souvent associé, une restauration immunitaire insuffisante (taux CD4 < 200/mm³) [OMS 2008]. L'OMS précise entre autres définitions acceptables et fonctionnelles de l'échec immunologique: un nombre de CD4 inférieur à 100 cellules/mm³ après six mois de traitement; un retour au niveau des CD4 précédant le début du traitement (ou chute en dessous de ce niveau) après six mois de traitement. La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur le gain des lymphocytes CD4, de l'ordre de 150 à 200/mm³ la première année, puis plus progressive [Yeni 2008]. Une réponse immunologique adéquate pour la plupart des patients sous traitement est définie comme une augmentation du nombre de CD4 dans la gamme de 50-150 cellules/mm³ par an, généralement avec une réponse accélérée au cours des 3 premiers mois [DHHS Panel 2009]. Les augmentations subséquentes chez les patients avec un bon contrôle virologique montrent une augmentation moyenne d'environ 50-100 cellules/mm³ par an pour les années suivantes jusqu'à ce qu'un niveau état d'équilibre soit atteint [Kaufmann 2003]. D'autres études corroborent une diminution de la pente de croissance des cellules CD4 dans le temps et précisent que le nombre de ces cellules continue d'augmenter en moyenne de 35 à 75/mm³ par an, si la suppression virale est maintenue [Kaufmann 2002, Hunt 2003, Gulick 2003, Viard 2004, Smith 2004a]. Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [Yamashita 2001, Moore 2005a, Garcia 2004]. Un nombre de CD4 égal à 200 cellules/mm³ représente la valeur seuil clé en dessous de laquelle le risque de progression de la maladie est augmenté de façon significative [OMS 2008]. S'il n'est jamais trop tard pour débiter un TAR (traitement antirétroviral), il est néanmoins préférable de le commencer avant que la numération des CD4 ne chute en dessous de 200 cellules/mm³ [OMS 2008]. Des données de plusieurs cohortes de patients asymptomatiques par exemple, convergent pour démontrer que la progression de la maladie s'accélère chez celles d'entre elles qui commencent le TAR alors que leurs CD4 sont en dessous de 200 cellules/mm³ [Garcia 2004, Egger 2002, Gulick 1997, Hammer 1997, Teerawattananon 2006, Wood 2005]. Des essais contrôlés randomisés chez des patients avec des taux de CD4 < 200/mm³ et/ou un stade sida fournissent des preuves solides que la thérapie antirétrovirale améliore la survie et retarde la progression de la maladie [Hammer

1997, HIV Trialists' Collaborative Group 1999, Zolopa 2009]. Les données à long terme de plusieurs études observationnelles de cohortes évaluant un traitement antirétroviral précoce (>200 cellules/mm³) par rapport à un traitement tardif (<200 cellules/mm³) ont également fourni un appui important à ces résultats [Mocroft 1998, Hogg 2001, Sterne 2009, Baker 2008, Palella 2003]. Plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, tant en termes de survie que de réduction de la progression de la maladie chez les malades ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ [Hammer 1997, Cameron 1998]. Même si ces patients ont un pronostic moins bon que ceux débutant un traitement avec un nombre de lymphocytes supérieur à 200/mm³ [Egger 2002, Lanoy 2007], en effet, Certains patients qui débutent le traitement avec un nombre fortement réduit de CD4 peuvent avoir une faible augmentation du nombre de CD4, malgré la suppression virologique [Kaufmann 2003]. Au stade avancé de la maladie (stade Sida ou CD4 <200 /mm³), l'espérance de vie est plus courte, justifiant la recommandation d'un traitement antirétroviral à ce stade [Yeni 2008]. Cependant, de nombreux patients accèdent aux soins à ce stade avancé, et donc tardivement, ce qui constitue une perte de chances. L'observance du traitement antirétroviral est un élément essentiel du succès du traitement au niveau du patient. L'observance de ce traitement a été fortement corrélée à la suppression virale, à la réduction du taux de résistance, à une augmentation de la survie et une amélioration de la qualité de vie [Chesney 2006, WHO 2003]. Les conséquences d'une observance incomplète du traitement antirétroviral, en termes d'élévation de la morbidité, de la mortalité et du risque de résistance aux médicaments ont été, depuis longtemps mises en exergue [Bangsberg 2000, Weidle 2002]. Le succès thérapeutique est lié à un niveau très élevé d'observance dès l'initiation du traitement, mais aussi au cours du temps. Plusieurs études de cohortes ont mis en évidence que l'observance du premier traitement, évaluée après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé, supplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [Chène 2003, Wood 2003b, Anastos 2004b, Carrieri 2003]. Une revue de l'efficacité du TAR dans 24 études portant sur des interventions relatives à l'observance publiées entre 1996 et 2004, a fait apparaître de meilleurs résultats lorsque ces interventions ciblaient des personnes ayant une mauvaise observance [Rivet 2006]. L'observance reste l'une des préoccupations principales pour optimiser la réponse du traitement antirétroviral aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays à ressources limitées. L'âge est aussi un facteur de risque de prise en charge tardive et de moindre réponse au traitement. La remontée des lymphocytes CD4, est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression

a été profonde et prolongée [Yeni 2008]. Le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [Egger 2002]. Ces patients de plus de 50 ans ont une moindre réponse immunologique au traitement en dépit d'une bonne réponse virologique [Bangsberg 2000, Grabar 2004]. La réponse immunologique, liée à la capacité régénératrice du thymus est moins forte chez les personnes âgées sous traitement antirétroviral [Grabar 2004, Douek 1998, Frano 2002]. Les paramètres évoqués pouvant influencer la réponse du TAR (taux de CD4 base, stade clinique, âge, observance), ne sont pas exhaustifs et constituent les facteurs prédictifs que nous avons considéré dans notre étude. En Côte d'Ivoire les études de modélisation dans le suivi bioclinique et thérapeutique des patients sont rares. L'étape de modélisation en recherche clinique reste fondamentale car elle permet de résumer par des modèles mathématiques la situation et tente d'y apporter une réponse rigoureuse, statistiquement significative, pouvant garantir l'efficacité du traitement antirétroviral dans ce pays à ressources limitées. La modélisation nous permettra de déterminer parmi les paramètres décrits ceux qui influencent significativement la réponse antirétrovirale et de préciser la relation mathématique entre cette réponse et ces paramètres. Cette étude nous permettra également de quantifier l'impact de diverses modalités de ces paramètres sur la réponse antirétrovirale et de mettre en exergue leurs effets marginaux significatifs sur la variation de la réponse immunologique à diverses périodes de suivi des patients suivis à Abidjan (Côte d'Ivoire).

3.2. Modèle mathématique et théorie de la modélisation par régression logistique [Mathieu 2004, Preux 2005]

Un modèle est une représentation théorique d'une situation réelle. Un modèle mathématique, basé sur un certain nombre d'observations et d'hypothèses, cherche à fournir la meilleure description possible du phénomène étudié. Un modèle mathématique contient essentiellement deux types d'éléments : des variables, directement ou indirectement observables, concernant le phénomène à étudier et des paramètres, quantités fixes généralement inconnues qui lient les variables entre elles au sein du modèle. Il existe plusieurs types de modèles. Parmi eux, le modèle déterministe est un modèle dans lequel les liens entre les variables décrits par le modèle sont considérés comme exacts. Une formalisation simple de ce type de modèle est donnée par : $Y = \beta_0 + \beta_1 X$ où Y est appelée variable explicative, X est appelée covariable et β_0, β_1 représentent les paramètres du modèle. En revanche, le modèle stochastique (ou statistique) suppose que les liens ne sont pas exacts, mais établis par un processus aléatoire. Cet aléa est formalisé par la variable ε qui représente un terme d'erreur non observable : $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$. Ce modèle peut alors être étendu à des modèles plus complexes, non linéaires,

avec plusieurs variables explicatives. Le but de toute modélisation est d'obtenir le modèle qui ajuste le mieux les données, puis d'estimer les différents paramètres du modèle. La régression logistique est un des modèles multivariés couramment utilisé en épidémiologie avec la régression linéaire multiple, la régression de Poisson et le modèle de Cox. Elle s'utilise lorsque la variable à expliquer (variable dépendante Y) est qualitative, le plus souvent binaire. Les variables explicatives (variables indépendantes Xi) peuvent être par contre soit qualitatives, soit quantitatives. La variable dépendante est habituellement la survenue ou non d'un événement et les variables indépendantes sont celles susceptibles d'influencer la survenue de cet événement c'est-à-dire les variables mesurant l'exposition à un facteur de risque ou à un facteur protecteur. L'intérêt majeur de cette technique est de quantifier la force de l'association entre chaque variable indépendante et la variable dépendante, en tenant compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle [Aminot 2002, Katz 1999]. Cette méthode est relativement simple à comprendre et à appliquer; ses résultats peuvent être aisément interprétés. Les coefficients estimés par le modèle sont en effet liés mathématiquement à l'odds-ratio (ou rapport des cotes) qui représente la force de l'association entre un facteur et un événement, bien qu'il ne soit qu'une approximation du risque relatif. La méthode de régression logistique est pour nous la méthode multivariée de choix pour rechercher des facteurs favorables ou des facteurs défavorables de la réponse immunologique du TAR à Abidjan. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'elle reste une simplification mathématique de phénomènes complexes. La régression logistique est différente du modèle de Cox car elle ne permet pas la prise en compte de données censurées (c'est-à-dire en tenant compte des temps d'observation individuels). Elle impose des données pour lesquelles les patients ont été observés pendant la même période. Dans la définition de notre modèle logistique la variable Y (variable à expliquer) à laquelle on s'intéresse est l'obtention d'une réponse antirétrovirale en termes de gain de CD4 de référence ou non, dont les deux catégories pourraient être notées R+ et R-. Dans le cas d'une seule variable X explicative (équivalent d'une régression simple), le modèle s'écrit:

$$P(R+/X) = f(X) = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}.$$

Il s'agit de la probabilité de réponse antirétrovirale escomptée si la variable X est prise en compte et quand sa valeur est connue P (R + |X) se lit : probabilité de réponse R si X. f (X) est la fonction logistique. L'intérêt de cette fonction réside dans la simplicité de passage à l'estimation d'un odds-ratio (OR) ou rapport des cotes qui mesure la force de l'association entre la réponse R et une variable prédictive. En effet, si la réponse est codée en 0/1 (non réponse/réponse), le modèle permet d'arriver après simplification à $OR = \exp(\beta)$. Le coefficient

β de la variable explicative dans le modèle logistique est donc le logarithme de l'odds-ratio mesurant l'association entre cette variable et la réponse immunologique, ce qui permet d'interpréter facilement les résultats d'une régression logistique. Ainsi, le modèle logistique permet de décrire le degré d'association entre des facteurs et la probabilité d'obtention d'un type donné de réponse immunologique. Nous pouvons alors considérer différentes modalités de variables en termes de facteurs favorables ou de facteurs défavorables à l'obtention d'un type donné de réponse immunologique du traitement.

L'extension vers un modèle à plusieurs variables (régression multiple) se fait facilement :

$$P(R+/X_1 \dots X_n) = \frac{\exp(\alpha + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i)}{1 + \exp(\alpha + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i)}$$

À chaque variable X_i est associé un coefficient β_i et OR_i (mesurant l'association entre X_i et $R+$) se calcule par $\exp(\beta_i)$.

3.3. Notre modèle

Notre étude consiste à modéliser la probabilité d'avoir une réponse immunologique en termes de gain de CD4 par rapport à une valeur de référence à différentes périodes de suivi. Le gain de CD4 sous traitement a été déterminé par rapport au taux de CD4 base à M0 (avant l'initiation du traitement). L'équation générale du modèle est :

$$R(t) = \beta_0 + \beta_1 \text{clin} + \beta_2 \text{CD4} + \beta_3 \text{âge} + \beta_4 \text{Observ}(t) + \varepsilon$$

$R(t)$: réponse immunologique à la période de suivi t ;

clin: stade clinique de base;

CD4: taux de CD4 base;

âge: âge à l'initiation du traitement;

Observ(t): observance à la période de suivi t);

ε résidu qui peut représenter l'influence d'autres facteurs.

Il s'agit pour nous d'un modèle d'équation logistique liée à la réponse immunologique du traitement antirétroviral dépendant de variables explicatives. Parmi ces variables explicatives, il sera important de déterminer celles qui influencent significativement la réponse antirétrovirale et de préciser la relation mathématique entre cette réponse et ces facteurs à différentes périodes de suivi. La force de l'association entre ces paramètres et la réponse antirétrovirale sera également évaluée (les coefficients estimés par le modèle étant liés mathématiquement à l'odds-ratio). Les effets marginaux ont été déterminés pour chaque variable explicative selon le passage de la modalité défavorable à la modalité favorable à la réponse thérapeutique. Ces effets marginaux ont permis également de quantifier les variations de différents types de réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale et de mettre en

exergue les plus significatives chez des patients suivis à Abidjan. Nous avons effectué une régression logistique multinomiale à l'aide du logiciel STATA 9. La variable à expliquer est donc la réponse immunologique du traitement antirétroviral à la période de suivi t [$R(t)$]. Le modèle de régression sera multinomial car nous avons retenu 3 modalités pour $R(t)$. A chaque période de suivi, une modalité de la réponse immunologique a été considérée par le modèle comme référence. Les périodes de suivi retenues sont: M6 (sixième mois), M12 (douzième mois), M18 (dix-huitième mois) et M24 (vingt-quatrième mois) au cours du traitement. Le seuil de significativité était de 5% par rapport au p de l'analyse multivariée.

Les codes et expression des modalités des différentes variables sont présentés dans les tableaux 3.1 et 3.2.

Tableau 3.1. Codes, valeurs et expression des modalités de la variable expliquée

Variable expliquée à différentes périodes de suivi (R)	Paramètre de la réponse antirétrovirale	Expression de la réponse antirétrovirale en termes de gain de CD4 et codes des modalités		
		réponse immunologique optimale (modalité $R_2=2$)	Réponse immunologique positive mais inférieur au gain-référence (modalité $R_1=1$)	Stabilisation ou diminution du taux de CD4 par rapport à M0 (modalité $R_0=0$)
R à M6	Gain-référence de $CD4=100/mm^3$	Gain de $CD4 \geq 100/mm^3$	Gain de $CD4 < 100/mm^3$ mais non nul	Absence de gain de CD4
R à M12	Gain-référence de $CD4=150/mm^3$	Gain de $CD4 \geq 150/mm^3$	Gain de $CD4 < 150/mm^3$ mais non nul	Absence de gain de CD4
R à M18	Gain-référence de $CD4=200/mm^3$	Gain de $CD4 \geq 200/mm^3$	Gain de $CD4 < 200/mm^3$ mais non nul	Absence de gain de CD4
R à M24	Gain-référence de $CD4=250/mm^3$	Gain de $CD4 \geq 250/mm^3$	Gain de $CD4 < 250/mm^3$ mais non nul	Absence de gain de CD4

Tableau 3.2. Codes, valeurs et expression des modalités des variables explicatives

Variables explicatives	modalités	codes	Interprétation par rapport à la réponse antirétrovirale
Stade clinique base	Stade C	0	Défavorable
	Stades A et B	1	Favorable
Taux de CD4 base	$< 200/\text{mm}^3$	0	Défavorable
	$\geq 200/\text{mm}^3$	1	Favorable
Age à l'initiation du traitement	Age >50 ans	0	Défavorable
	Age ≤ 50 ans	1	Favorable
Observance à une période donnée de suivi	Mauvaise observance	0	Défavorable
	Bonne observance	1	Favorable

3.4. Patients et données biomédicales

Les patients et leurs données biomédicales sont issus de notre base de données observationnelles longitudinales. Ces bases représentent le type de données idéal pour toute modélisation. Il s'agit de patients adultes et adolescents de sexe indifférent infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) quel que soit le type. Les critères de mise sous traitement des patients infectés par VIH2 ou co-infectés par le VIH1 et la VIH2 sont les mêmes que pour l'infection à VIH1. Ces patients sont naïfs c'est-à-dire n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux auparavant. Cette condition nous a permis de nous assurer que les patients étudiés ne sont pas des patients qui ont suivi plusieurs lignes de traitements. Ceci exclut les cas difficiles des patients présentant plusieurs cas de résistances virales. Les femmes enceintes étaient exclues de l'étude. Conformément aux critères immunologiques et cliniques (classification CDC 1993) [CDC 1993] d'éligibilité au traitement antirétroviral pour les adolescents et les adultes en Côte d'Ivoire [Eholié 2005], nous avons considéré les patients asymptomatiques ayant des lymphocytes CD4 $< 200/\text{mm}^3$, les patients pauci-symptomatiques appartenant à la catégorie B avec des lymphocytes CD4 $< 350/\text{mm}^3$ et les patients symptomatiques appartenant à la catégorie C quels que soient le taux de lymphocytes CD4. Les critères de suivi et d'évaluation de l'observance sont les mêmes que dans l'étude précédente. Nous avons considéré 24 mois de suivi. Les données biomédicales retenues pour le traitement des résultats concernent celles de M6 (sixième mois), M12 (douzième mois), M18 (dix-huitième mois) et M24 (vingt-quatrième mois) après le début du traitement et celles de M0 (avant l'initiation du traitement). Un total de 403 patients a été retenu avec un âge médian de 40 ans (IQR: 33-47) et 60,3% était de sexe féminin. Les patients éligibles au traitement étaient surtout pauci-symptomatiques (stade clinique CDC B) avec des

lymphocytes CD4 $<350/\text{mm}^3$. Un taux de CD4 base $<200/\text{mm}^3$ était plus important parmi nos patients avec un taux médian de $137/\text{mm}^3$ (IQR: 64-211). Le régime antirétroviral de base était majoritairement constitué de l'association 2INTI+1INNTI (92,8%) composée soit de Névirapine (64,17%) ou soit d'éfavirenz (35,83%). L'observance à M24 était la plus faible (figure 3.1). L'ensemble des caractéristiques de base est présenté dans le tableau 3.3.

Tableau 3.3. Caractéristiques générales de base

Caractéristiques démographiques	Age à l'initiation du traitement (ans)	Médiane (IQR)	40 (33-47)
		>50 [n(%)]	61 (15,14)
		≤50 [n(%)]	342 (84,86)
	Sexe féminin		243 (60,3)
Caractéristiques biologiques	Type VIH	VIH1 [n(%)]	377 (93,5)
		VIH2 [n(%)]	11 (02,7)
		VIH dual [n(%)]	15 (03,7)
	Taux CD4 base (mm^3)	médiane (IQR)	137 (64-211)
		<200 [n(%)]	291 (72,2)
		≥200 [n(%)]	112 (27,8)
	Pourcentage CD4 base	médiane (IQR)	8 (4-12)
		< 15% [n(%)]	343 (85,1)
		≥ 15% [n(%)]	60 (14,9)
Caractéristiques cliniques	Score Karnofsky [médiane (IQR)]		90 (90-100)
	Groupes de patients selon critères d'éligibilité	patient asymptomatique ayant des lymphocytes CD4 $<200/\text{mm}^3$ [n(%)]	31 (07,69)
		patient pauci-symptomatique avec des lymphocytes CD4 $<350/\text{mm}^3$ [n(%)]	273 (67,74)
		patient symptomatique quels que soient les lymphocytes CD4 [n(%)]	99 (24,57)
	Stade clinique (classification CDC 1993)	Stades A et B [n(%)]	304 (75,43)
		Stade C [n(%)]	99 (24,56)
	Présence d'infections opportunistes [n(%)]		207 (51,4)
Caractéristiques thérapeutiques	Régimes antirétroviraux	Régime contenant un INNTI [n(%)]	374 (92,8)
		Régime contenant un IP [n(%)]	23 (05,7)
		Régime avec 3 INTI [n(%)]	6 (01,5)
	Prophylaxie au cotrimoxazole [n(%)]		377 (93,5)
IQR (étendue interquartile)			

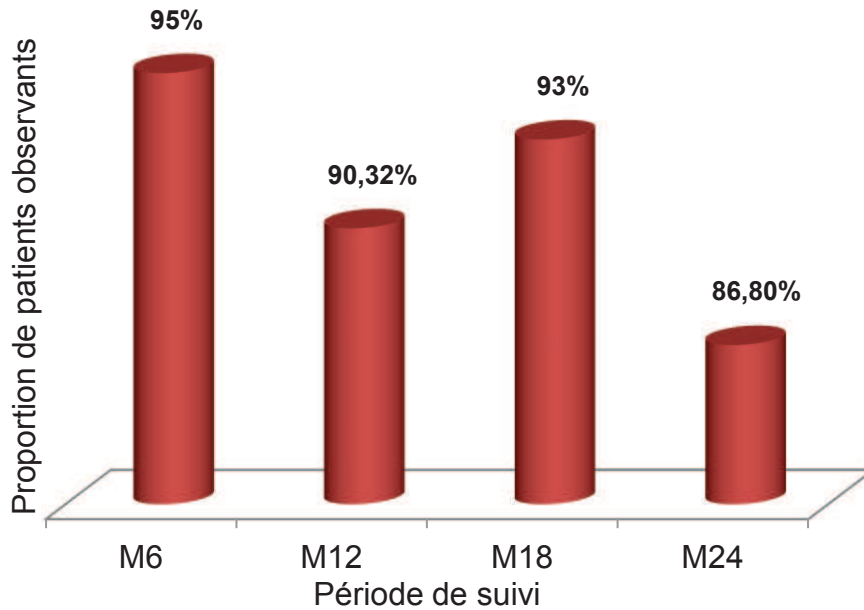


Figure 3. Proportion de patients observants selon la période de suivi

3.5. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à chaque période de suivi

3.5.1. Analyse globale de notre régression logistique multinomiale

Le modèle est globalement significatif à M6 ($p=0,04$), à M12 ($p=0,005$), à M18 ($p=0,0008$) et à M24 ($p<0,0001$). Nos variables explicatives prises ensemble ont une influence sur la réponse immunologique à ces différentes périodes de suivi. Cependant, il peut exister des observations c'est-à-dire les individus pouvant influencer à eux seuls le modèle. Afin donc de juger de la qualité de l'ajustement du modèle aux données collectées, il est apparu important d'analyser les résidus afin de détecter les observations mal modélisées. Après analyse, ces différentes observations n'affectent pas significativement le modèle.

3.5.2. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M6

A M6, le modèle ($p=0,04$) et le coefficient de la variable CD4 ($p=0,001$) sont significatifs.

La variable CD4 influence significativement la réponse antirétrovirale. L'équation de la réponse immunologique est de type $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_2)] = \beta_0 + \beta \text{CD4}$: $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_2)] = -1,3 + 0,94 \text{CD4}$. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} \geq 100/\text{mm}^3$ est influencée à M6 par le taux de CD4 base des patients. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} \geq 100/\text{mm}^3$ est 2,6 plus élevée chez les patients au taux de $\text{CD4 base} \geq 200/\text{mm}^3$ que chez ceux au taux de $\text{CD4 base} < 200/\text{mm}^3$ à M6 (tableau 3.4).

Tableau 3.4. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses R₀ et R₁ par rapport à la réponse R₂ à M6.

Variables favorables	Référence	Réponse R ₀ /réponse R ₂			Réponse R ₁ /réponse R ₂		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Age ≤ 50 ans	Age > 50 ans	1,28	0,57-2,86	0,542	1,44	0,76-2,72	0,262
Stades A et B	Stade C	0,91	0,47-1,76	0,782	0,98	0,58-1,63	0,932
Taux CD4 base ≥ 200/mm ³	Taux CD4 base < 200/mm ³	2,57	1,44-4,57	0,001	0,78	0,46-1,32	0,350
Bonne observance à M6	Mauvaise observance à M6	0,70	0,20-2,41	0,576	0,76	0,28-2,11	0,603

OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée.

Si un patient passe d'un taux de CD4 base défavorable à un taux de CD4 base favorable, la probabilité pour qu'il ait «une absence de gain de CD4» plutôt qu'un «gain de CD4 ≥ 100/mm³» augmente de 15,73%. Avec ce même scénario, la probabilité pour qu'un patient ait «un gain CD4 < 100/ mm³ mais non nul» plutôt qu'un gain de CD4 ≥ 100/mm³ » diminue de 10,33% (tableau 3.5).

Tableau 3.5. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses R₀ et R₁ par rapport à la réponse R₂ à M6.

Variables explicatives	Réponse R ₀ /réponse R ₂				Réponse R ₁ /réponse R ₂			
	Effets marginaux*	z	IC95%	p	Effets marginaux*	z	IC95%	p
Age	0,0155	0,32	[(-0,08)-(0,11)]	0,748	0,0646	1,04	[(-0,06)-(0,19)]	0,298
Stade clinique	-0,0111	-0,26	[(-0,09)-(0,07)]	0,796	-0,0002	-0,00	[(-0,11)-(0,10)]	0,996
Taux CD4 base	0,1573	3,37	[0,06-0,25]	0,001	-0,1033	-2,10	[(-0,20)-(-0,007)]	0,036
Observance à M6	-0,0341	-0,39	[(-0,21)-(0,14)]	0,700	-0,0399	-0,36	[(-0,26)-(0,18)]	0,718

*Effets marginaux du changement d'une modalité défavorable à une modalité favorable des variables explicatives; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée; z: statistique de Student.

3.5.3. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M12

A M12, le modèle ($p=0,0053$) et les coefficients des variables CD4 ($p=0,003$) et observance ($p=0,000$) sont significatifs. Les variables CD4 et observance influencent significativement la réponse antirétrovirale. L'équation de la réponse immunologique est de type $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_2)] = \beta_0 + \beta_1 \text{CD4} + \beta_2 \text{observ}(M12)$: $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_2)] = 0,06 + 1,10 \text{CD4} - 1,90 \text{observ}(M12)$. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} \geq 150/\text{mm}^3$ est influencée à M12 par le taux de CD4 base et l'observance des patients. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} \geq 150/\text{mm}^3$ est 3 fois plus élevée chez les patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ que chez ceux au taux de CD4 base $< 200/\text{mm}^3$ et 0,15 fois moins élevée chez les patients observants que chez les inobservants à M12 (tableau 3.6).

Tableau 3.6. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses R_0 et R_1 par rapport à la réponse R_2 à M12

Variables favorables	Référence	Réponse R_0 /réponse R_2			Réponse R_1 /réponse R_2		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Age ≤ 50 ans	Age > 50 ans	0,76	0,30-1,94	0,568	1,12	0,62-2,02	0,709
Stades A et B	Stade C	0,76	0,35-1,69	0,509	1,08	0,66-1,77	0,747
Taux CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$	Taux CD4 base $< 200/\text{mm}^3$	3	1,45-6,26	0,003	1,20	0,75-1,94	0,446
Bonne observance à M12	Mauvaise observance à M12	0,15	0,06-0,39	$< 0,001$	0,53	0,24-1,14	0,105

OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée.

Si un patient passe d'un taux de CD4 base défavorable à un taux de CD4 base favorable, la probabilité pour qu'il ait «une absence de gain de CD4» plutôt qu'un gain de $\text{CD4} \geq 150/\text{mm}^3$ » augmente de 9,68%. Par contre, s'il passe d'une mauvaise observance du traitement à une bonne observance, la probabilité pour qu'il ait «une absence de gain de CD4» plutôt qu'un gain de $\text{CD4} \geq 150/\text{mm}^3$ » diminue de 12,60% (tableau 3.7).

Si un patient passe d'une mauvaise observance du traitement à une bonne observance, la probabilité pour qu'il ait un gain de $\text{CD4} \geq 150/\text{mm}^3$ » augmente de 21,45% (IC95%: 03,24%-39,68% ; $p=0,021$).

Tableau 3.7. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses R₀ et R₁ par rapport à la réponse R₂ à M12.

Variables explicatives	Réponse R ₀ /réponse R ₂				Réponse R ₁ /réponse R ₂			
	Effets Marginaux *	z	IC95%	p	Effets marginaux *	z	IC95%	p
Age	-0,0275	-0,64	[(-0,11) - (0,06)]	0,522	0,0368	0,54	[(-0,10) - (0,17)]	0,588
Stade clinique	-0,0251	-0,73	[(-0,09) - (0,04)]	0,463	0,0289	0,51	[(-0,08) - 0,14]	0,611
Taux CD4 base	0,0968	2,51	[0,02 - 0,17]	0,012	-0,0031	-0,06	[(-0,11) - (0,10)]	0,955
Observance à M12	-0,1260	-3,77	[(-0,19) - (-0,06)]	<0,001	-0,0884	-1,00	[(-0,26) - (0,08)]	0,315

*Effets marginaux du changement d'une modalité défavorable à une modalité favorable des variables explicatives; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée; z: statistique de Student.

3.5.4. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M18

A M18, le modèle ($p=0.0008$) et les coefficients des variables CD4 ($p<0,01$) et observance ($p=0,022$) sont significatifs. Les variables CD4 et observance influencent significativement la réponse antirétrovirale. L'équation de la réponse immunologique est de type $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_1)] = \beta_0 + \beta_1 \text{CD4} + \beta_2 \text{observ}(M18)$: $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_1)] = -0,95 + 1,63 \text{CD4} - 1,27 \text{observ}(M18)$. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ mais non nul est influencée à M18 par le taux de CD4 base et l'observance des patients. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ mais non nul est 5,1 fois plus élevée chez les patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ que chez ceux ayant un taux de CD4 base $< 200/\text{mm}^3$ et 0,28 fois moins élevée chez les patients observants que chez les inobservants à M18 (tableau 3.8).

Tableau 3.8. Odds ratio représentant les risques relatifs des réponses R₀ et R₂ par rapport à la réponse R₁ à M18

Variables favorables		Référence	Réponse R ₀ /réponse R ₁			Réponse R ₂ /réponse R ₁		
			OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Age ≤ 50 ans		Age > 50 ans	0,91	0,31- 2,69	0,867	1,19	0,67- 2,12	0,550
Stades A et B		Stade C	0,53	0,22- 1,29	0,164	0,94	0,58-1,51	0,794
Taux base ≥ 200/mm ³	CD4	Taux base < 200/mm ³	5,14	2,22- 11,89	<0,001	1,14	0,71-1,82	0,587
Bonne observance M18		Mauvaise observance à M18	0,28	0,09 -0,83	0,022	2,44	0,93-6,38	0,070

OR: odds ratio; IC : intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée.

Si un patient passe d'un taux de CD4 base défavorable à un taux de CD4 base favorable la probabilité pour qu'il ait «une absence de gain de CD4» plutôt qu'un gain de CD4 < 200/mm³ mais non nul » augmente de 11,47%. Si un patient passe d'une mauvaise observance du traitement à une bonne observance, la probabilité pour qu'il ait «un gain de CD4 ≥ 200/mm³ » plutôt qu'un gain de CD4 < 200/mm³ mais non nul » augmente de 23,77% (tableau 3.9).

Tableau 3.9. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses R₀ et R₂ par rapport à la réponse R₁ à M18

Variables explicatives	Réponse R ₀ /réponse R ₁				Réponse R ₂ /réponse R ₁			
	Effets marginaux *	z	IC95%	p	Effets marginaux *	z	IC95%	p
Age	-0,0091	-0,30	[(-0,07) - (0,05)]	0,762	0,0451	0,65	[(-0,09) - (0,18)]	0,514
Stade clinique	-0,0353	-1,21	[(-0,09) - (0,02)]	0,225	0,0017	0,03	[(-0,11) - (0,11)]	0,976
Taux CD4 base	0,1147	3,20	[0,04- 0,18]	0,001	-0,0247	-0,45	[(-0,13) - (0,08)]	0,656
observance à M18	-0,1529	-1,96	[(-0,30) - (-0,0001)]	0,050	0,2377	2,85	[0,07 - 0,40]	0,004

*Effets marginaux du changement d'une modalité défavorable à une modalité favorable des variables explicatives; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée; z: statistique de Student.

3.5.5. Variables explicatives et effets marginaux significatifs selon le type de réponse immunologique du traitement à M24

A M24, les variables CD4 et observance influencent significativement la réponse antirétrovirale. Le modèle ($p < 0,0001$) et les coefficients des variables CD4 ($p = 0,037$) et observance ($p = 0,023$) sont significatifs en modélisant la réponse R_0 par rapport à R_1 . L'équation de la réponse immunologique est de type $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_1)] = \beta_0 + \beta_1 \text{CD4} + \beta_2 \text{observ}(M24)$: $\text{Ln}[P(R_0)/P(R_1)] = -0,90 + 0,99 \text{CD4} - 1,12 \text{observ}(M24)$. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} < 250/\text{mm}^3$ mais non nul est influencée par le taux de CD4 base et l'observance à M24. Par ailleurs en modélisant la réponse R_2 par rapport à R_1 , le modèle reste significatif ($p < 0,0001$), mais seul le coefficient de la variable observance est significative ($p < 0,001$). L'équation de la réponse immunologique est alors de type $\text{Ln}[P(R_2)/P(R_1)] = \beta_0 + \beta_1 \text{observ}(M24)$: $\text{Ln}[P(R_2)/P(R_1)] = 1,98 + 1,76 \text{observ}(M24)$. La probabilité d'avoir un gain de $\text{CD4} \geq 250/\text{mm}^3$ par rapport à un gain de $\text{CD4} < 250/\text{mm}^3$ mais non nul est influencée uniquement par l'observance à M24. La probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à un gain de $\text{CD4} < 250/\text{mm}^3$ mais non nul est 2,7 fois plus élevée chez les patients au taux de $\text{CD4 base} \geq 200/\text{mm}^3$ que chez ceux au taux de $\text{CD4 base} < 200/\text{mm}^3$ et 0,3 fois moins élevée chez les patients observants que chez les inobservants. L'observance seule ($p < 0,001$) multiplie par 5,8 fois la probabilité d'avoir un gain de $\text{CD4} \geq 250/\text{mm}^3$ par rapport à un gain de $\text{CD4} < 250/\text{mm}^3$ mais non nul (tableau 3.10).

Tableau 3.10. Odds Ratio représentant les risques relatifs des réponses R_0 et R_2 par rapport à la réponse R_1 à M24

Variables favorables	Référence	Réponse R_0 /réponse R_1			Réponse R_2 /réponse R_1		
		OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Age ≤ 50 ans	Age > 50 ans	0,53	0,17-1,62	0,267	0,97	0,54-1,76	0,931
Stades A et B	Stade C	0,45	0,17-1,19	0,107	0,96	0,58-1,58	0,873
Taux CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$	Taux CD4 base $< 200/\text{mm}^3$	2,71	1,06-6,94	0,037	0,82	0,50-1,32	0,413
Bonne observance M24	Mauvaise observance à M24	0,32	0,12-0,86	0,023	5,82	2,24-15,14	$< 0,001$

OR: odds ratio; IC: intervalle de confiance; p: degré de significativité en analyse multivariée.

Si un patient passe d'une mauvaise observance du traitement à une bonne observance, la probabilité pour qu'il ait «une absence de gain de CD4» plutôt qu'un gain de $\text{CD4} < 250/$

mm³ mais non nul» diminue de 10,10%. Avec ce même scénario, la probabilité pour qu'il ait «un gain de CD4 \geq 250/ mm³» plutôt qu'un gain de CD4<250/ mm³ mais non nul» augmente de 30,96% (tableau 3.11). Si un patient passe d'une mauvaise observance du traitement à une bonne observance, la probabilité pour qu'il ait un gain de CD4<250/ mm³ mais non nul diminue de 20,85%, [IC95%: (-33,29%)- (-8,43%) ; p=0.001].

Tableau 3.11. Effets marginaux de la variation d'une variable explicative défavorable à favorable sur les réponses R₀ et R₂ par rapport à la réponse R₁ à M24

Variables explicatives	Réponse R ₀ /réponse R ₁				Réponse R ₂ /réponse R ₁			
	Effets marginaux *	z	IC95%	p	Effets marginaux x *	z	IC95%	p
Age	-0,0289	-0,91	[(-0,09) - (0,03)]	0,361	0,0048	0,07	[(-0,13) - (0,14)]	0,943
Stade clinique	-0,0362	-1,37	[(-0,09) - (0,01)]	0,172	0,0043	0,08	[(-0,11) - (0,11)]	0,939
Taux CD4 base	0,0520	1,89	[(-0,002) - (0,106)]	0,059	-0,0617	-1,18	[(-0,16) - (0,04)]	0,239
Observance à M24	-0,1010	-2,16	[(-0,193) - (-0,009)]	0,031	0,3096	6,40	[0,21 - 0,40]	<0,001

*Effets marginaux du changement d'une modalité défavorable à une modalité favorable des variables explicatives ; IC : intervalle de confiance; p : degré de significativité en analyse multivariée; z: statistique de Student.

3.6. Discussion

L'objectif ultime de la multithérapie antirétrovirale est la reconstitution du système immunitaire par la suppression virale et l'obtention d'un taux de CD4 qui protège de manière optimale contre les infections opportunistes et les cancers liés au VIH [Wolbers 2007]. Grâce aux progrès remarquables des combinaisons antirétrovirales, les déterminants de la reconstitution immunitaire optimale, une fois que la suppression virale est atteinte, deviennent une question importante pour le suivi de la majorité des patients infectés par le VIH sous traitement [Wolbers 2007]. Chez les patients avec une réduction soutenue de la charge virale, les taux de CD4 augmentent pendant au moins 3-5 ans après l'initiation du traitement. L'augmentation initiale des lymphocytes CD4 dans les 3-6 premiers mois est habituellement rapide et est suivie d'une seconde phase de progression lente se rapprochant de taux stables de CD4 à 4-6 ans [Kaufmann 2003, Le Moing 2002]. D'autres auteurs ont noté une augmentation significative du taux de CD4 au cours des deux premières années après le début

de la multithérapie antirétrovirale, suivie d'une stabilisation entre 2 et 3,5 ans [Tarwater 2001]. Ceci suggère l'existence d'un changement de pente de trajectoire de taux de CD4 d'environ deux ans après le début du traitement, pour atteindre un plateau. Notre étude sur la recherche de déterminants de la réponse immunologique s'est avérée importante, car selon ces différentes études, les deux premières années font partie des années cruciales pour l'obtention de gain substantiel de CD4 après l'initiation du traitement. Nous avons recherché les facteurs significativement liés à un gain optimal de CD4 avant la stabilisation des taux de ce marqueur immunologique chez des patients en Côte d'Ivoire. Avec un modèle de régression logistique, nous avons identifié le taux de CD4 base et l'observance comme facteurs associés significativement à la réponse immunologique pendant les 24 premiers mois de suivi. Notre étude a montré qu'un gain franc et substantiel de CD4 au cours de la thérapie antirétrovirale est plus notable chez les patients au taux de CD4 base faible ($<200/\text{mm}^3$). Cependant cela ne signifie pas que la réponse thérapeutique n'est pas positive chez les patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ mais l'obtention d'un gain optimal de CD4 est moins probable. L'absence de gain de CD4 est progressivement moins élevée dans le temps chez les patients observants. A 24 mois de traitement, l'obtention d'un gain optimal de CD4 est près de 6 fois plus élevée chez des patients observants à Abidjan. De ces analyses, nous pouvons considérer qu'un patient qui débute une thérapie antirétrovirale avec un taux de CD4 base moins élevé ($<200/\text{mm}^3$) est à mesure d'obtenir des gains optimaux de CD4, en maintenant bien sûr une bonne observance pendant ses 24 premiers mois de traitement. Les patients au taux de CD4 base plus élevés ($\geq 200/\text{mm}^3$) ont une augmentation de CD4 relativement moins importante. Avec l'estimation des effets marginaux, nous avons également identifié le taux de CD4 base et l'observance comme facteurs associés à la variation significative de la réponse immunologique pendant les 24 premiers mois de suivi. Notre étude a montré que, le passage du taux de CD4 base à une valeur favorable ($\geq 200/\text{mm}^3$), augmente significativement la probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 par rapport à l'obtention d'un quelconque gain de CD4 à M6, M12 et à M18. Et le passage d'une mauvaise à une bonne observance augmente de façon croissante la probabilité d'obtention d'un gain optimal de CD4 de M12 à M24 sous thérapie antirétrovirale. Des auteurs ont aussi trouvé que les patients avec une forte augmentation de taux de CD4 dans la période précédente avaient une augmentation plus faible dans la période suivante et vice versa. Ils ont pensé à la fois à une manifestation de la régression vers la moyenne et à un effet plafond pour les patients approchant l'intervalle normal des taux de CD4 [Wolbers 2007]. Leurs résultats sont similaires à ceux reportés par d'autres études en Afrique où des patients aux taux de CD4 bas avaient un niveau élevé

d'augmentation de CD4 [Lawn 2006, Nakanjako 2008]. A M6, le taux de CD4 base est la seule variable significativement corrélée à la réponse immunologique. Kitahata et al ont noté de meilleurs résultats à six mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral hautement actif à tous les niveaux de taux de CD4 base [Kitahata 2002]. Mais dans notre étude, les patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ présentent plus une stabilisation ou une diminution du taux de CD4 à M6 par rapport à M0 donc sont moins enclin à obtenir un gain optimal de CD4. A cette même période, en considérant l'effet marginal du taux de CD4 base, nous constatons que la probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 augmente significativement par rapport à l'obtention d'un gain optimal de CD4 lorsque le taux de CD4 base passe à une valeur favorable ($\geq 200/\text{mm}^3$). Ce constat est confirmé par le fait que la probabilité d'avoir un gain de CD4, ne serait-ce sous-optimal, diminue significativement avec ce même scénario. Cependant, sachant que leurs taux de CD4 base peuvent correspondre à des valeurs relativement importantes, la réponse immunologique peut être considérée intéressante si les taux de CD4 varient peu ou se stabilisent à des valeurs relativement importantes. Sachant que la majorité des patients en Côte d'Ivoire débutent le traitement avec un taux de CD4 relativement bas ($< 350/\text{mm}^3$) ou à un stade avancé, il est important de souhaiter tout de même l'obtention d'un gain optimal de CD4 dans les premiers mois décisifs de traitement antirétroviral. De nombreux événements classant sida surviennent dans les premiers six mois [Sterne 2005, Lawn 2005, Moore 2007]. Dans notre étude un gain sous-optimal de CD4 est inférieur à $100/\text{mm}^3$ à M6. D'autres études ont considéré une augmentation du taux de CD4 $< 50/\text{mm}^3$ après six mois de thérapie antirétrovirale comme sous-optimale [Lawn 2006, Nakanjako 2008, Piketty 1998, Grabar 2000, Tuboi 2007]. Il a été montré dans une cohorte urbaine sous thérapie antirétrovirale en Afrique sub-saharienne que la majorité des patients avec un gain sous-optimal de CD4 après 6 mois, présentaient encore un gain sous-optimal de CD4 à 12 mois, malgré une suppression virale soutenue [Nakanjako 2008]. Comme les patients avec un gain sous-optimal de CD4 à 6 mois sont susceptibles de maintenir le phénomène, ils peuvent avoir besoin d'évaluation de la reconstitution de la fonction immunitaire, d'autant plus en Afrique où il ya un risque accru d'infections opportunistes. Il est possible que les lymphocytes CD4 ne récupèrent pas, tant en taux absolu qu'en fonction en raison du niveau élevé de l'activation des lymphocytes T chez les Africains à cause de fréquentes infections par divers pathogènes endémiques dans la région [Hazenbergh 2003, Eggena 2005, Borkow 2001]. A M12, le taux de CD4 base et l'observance sont les deux variables significativement corrélées à la réponse immunologique. Comme à M6, l'interprétation est identique par rapport à la liaison de taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ et

l'absence de gain de CD4 optimal. Cependant serait-il toujours judicieux de rapprocher ce constat à une observance moindre des patients aux taux de CD4 base élevés? Un faible taux de CD4 base et un diagnostic préalable du sida ont été associés à une meilleure observance du traitement [Delgado 2003]. D'autres ont également trouvé qu'un stade avancé était associé à une observance accrue du traitement [Singh 1996], tandis que d'autres ont rapporté la relation inverse [Gordillo 1999] ou pas de liaison avec le taux de CD4 [Haubrich 1999]. A M18 et M24, l'absence de gain de CD4 est aussi corrélée à un taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$. Et plus est, cette absence de gain de CD4 est comparée à l'obtention d'un gain sous-optimal de CD4. Ce qui laisse suggérer qu'à ces périodes, l'obtention d'un gain optimal de CD4 est encore moins probable pour les patients aux de CD4 base relativement élevés ($\geq 200/\text{mm}^3$). Les effets marginaux du taux de CD4 base et de l'observance sont significatifs sur la réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale à M12 et à M18. De façon globale, comme à M6, la probabilité d'avoir une absence de gain de CD4 augmente significativement par rapport un quelconque gain de CD4, lorsque le taux de CD4 base passe à une valeur favorable. A M12, le passage d'une mauvaise à une bonne observance est lié à une augmentation importante de la probabilité d'obtention d'un gain optimal de CD4 en guise de réponse antirétrovirale. Avec ce même scénario, à M18, la probabilité d'avoir un gain optimal de CD4 est encore plus augmentée par rapport à l'obtention d'un gain sous-optimal. Dragsted et al ont étudié à l'aide de la cohorte EuroSida les facteurs prédictifs d'échec immunologique après une réponse initiale à la trithérapie avec des patients ayant obtenu un gain de CD4 de plus de $100/\text{mm}^3$ entre le 6^e et le 12^e mois [Dragsted 2004]. Parmi les 3 facteurs significativement associés à la survenue d'un échec immunologique dans leur étude, il est apparu un chiffre élevé de lymphocytes CD4 avant le traitement. En définissant leur échec immunologique par la survenue d'au moins un chiffre de CD4 inférieur ou égal à la valeur pré-thérapeutique, cela confirme, comme dans notre étude, la liaison de l'absence d'un gain optimal de CD4 avec des taux de CD4 base élevés. L'hypothèse selon laquelle, quand le chiffre de CD4 est situé largement au dessus de $200/\text{mm}^3$, le seuil de tolérance de la baisse des CD4 est plus important et le clinicien n'est pas poussé à changer le traitement rapidement par crainte de réapparition d'un déficit immunitaire profond. Cette hypothèse a été confirmée par le fait que les changements de traitement dans la cohorte EuroSida ont eu lieu plus précocement chez les patients dont les taux de CD4 étaient les plus bas avant la mise sous trithérapie. Dans une autre étude d'une cohorte de patients sous trithérapie, le haut niveau de CD4 avant le début du traitement était également associé à la survenue d'un échec immunologique [Deeks 2002]. A M24, une bonne observance est fortement et uniquement liée

à l'obtention d'un gain optimal de CD4 ($\geq 250/\text{mm}^3$) par rapport à un gain sous-optimal de CD4 ($<250/\text{mm}^3$). Ce constat est corroboré à cette période par le fait que seul l'effet marginal de l'observance est significatif sur la réponse immunologique. Le passage d'une mauvaise à une bonne observance, est lié à l'augmentation la plus importante de la probabilité d'obtention d'un gain optimal de CD4 sous thérapie antirétrovirale par rapport à l'obtention d'un gain sous optimal. Avec ce même scénario, la probabilité d'avoir un gain sous-optimal de CD4 ($<250/\text{mm}^3$) diminue de façon importante. D'autres auteurs ont considéré un gain sous-optimal inférieur à $200/\text{mm}^3$ après 24 mois [Nakanjako 2008]. Une mauvaise observance affecte gravement l'efficacité à long terme des traitements actuellement disponibles [Montaner 1998a]. L'observance est le facteur clé pour un bénéfice à long terme chez ces patients, qui doivent être suivis et soutenus par une prise en charge rigoureuse et rapide des effets indésirables [Moreno 2000]. Dans notre étude, l'observance est apparue comme une variable explicative importante de la réponse immunologique. Une autre étude a déterminé la relation entre l'observance et la réponse immunovirologique et les résultats ont montré de réelles difficultés d'observance du traitement antirétroviral à Abidjan [Eholié 2003]. Le problème d'observance est corroboré par une série d'études en Afrique [Orrel 2003, Tassie 2003, Lanièce 2003, Nachega 2004, Daniel 2004, Eholié 2007], dans laquelle, le plus faible taux était observé en Côte d'Ivoire. En effet, Eholié et al ont observé un faible niveau d'observance chez des patients ivoiriens et ont noté que l'observance de la multithérapie antirétrovirale en Côte d'Ivoire est un problème plus crucial que précédemment annoncé [Eholié 2007]. Aussi importe-t-il d'optimiser l'observance indispensable au succès thérapeutique. L'âge à l'initiation du traitement et le stade clinique de base, ont une influence non significative sur la réponse antirétrovirale à nos différentes périodes de suivi des patients à Abidjan. Comme dans notre étude, d'autres auteurs ont également constaté que l'âge n'était pas un facteur prédictif significatif de la réponse immunologique de la thérapie antirétrovirale aussi bien dans une cohorte urbaine en Afrique sub-saharienne que dans une cohorte américaine [Nakanjako 2008, Patterson 2007]. Nous avons considéré une limite d'âge supérieur à 50 ans et une autre relative à des sujets plus jeunes pour évaluer l'influence de l'âge sur cette réponse antirétrovirale. A contrario de nos résultats, des études comparatives faites aux USA, ont montré une influence de l'âge avec un gain annuel moyen du taux de CD4 de $50/\text{mm}^3$ chez les sujets de 50 ans et plus contre une moyenne de $100/\text{mm}^3$ chez les plus jeunes [Perez 2003]. En considérant une autre limite d'âge, des études ont montré que l'âge supérieur à 30 ans était associé à un gain sous-optimal de CD4 [Lawn 2006, Teixeira 2001] parce qu'il est corrélé à l'involution du thymus dont une fonction préservée est nécessaire pour une adéquate

reconstitution immunitaire [Teixeira 2001, Aiuti 2006]. De façon générale, des études ont montré que la réponse immunologique, très liée à la capacité régénératrice du thymus est moins forte chez les personnes âgées sous traitement antirétroviral [Grabar 2004, Douek 1998, Frano 2002]. Et l'effet positif du jeune âge sur la reconstitution immunitaire a été maintes fois documenté dans des études de cohortes de grande taille [Kaufmann 2003, Hunt 2003, Kaufmann 2005, Mocroft 2006, Le Moing 2006, Viard 2001].

3.7. Conclusion

Parmi les facteurs prédictifs retenus au cours de la thérapie antirétrovirale, l'âge et le stade clinique de base n'ont pas eu d'influence significative sur la réponse immunologique. Le taux de CD4 base et l'observance ont influencé à des degrés divers, l'obtention d'un gain optimal de CD4 à différentes périodes de suivi du traitement. Cela a été globalement confirmé par les effets marginaux de ces différents facteurs sur la variation de la réponse immunologique du traitement. Les patients en Côte d'Ivoire débutant le traitement avec un taux de CD4 base relativement bas, peuvent obtenir un gain optimal de CD4 pendant les 24 premiers mois de suivi avec une bonne observance. Même s'il est moins probable pour les patients au taux de CD4 base élevé d'obtenir un gain optimal, le maintien des taux assez élevés de CD4 sous traitement est aussi au prix d'une bonne observance. L'observance est à plus ou moins long terme, le paramètre majeur lié significativement à une bonne réponse immunologique du traitement. Les objectifs pour l'obtention d'une bonne observance, avec un contrôle strict, doivent toujours être incorporés dans le plan de traitement pour tous les patients. Les séances de counseling avant même l'initiation du traitement et d'éducation thérapeutique au cours du suivi doivent permettre de renforcer l'observance pour optimiser l'efficacité du traitement antirétroviral dans un pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire.

4. Evaluation pharmaco-économique préliminaire des TAR de première ligne en Côte d'Ivoire par modélisation: écueils et perspectives

4.1. Introduction

L'évaluation économique en santé consiste à identifier, évaluer et puis comparer les coûts et les conséquences de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives [Carrère 1995]. La pharmaco-économie est une branche de la recherche évaluative qui cherche à identifier, mesurer et évaluer les traitements pharmacologiques. L'évaluation économique en santé concerne à la fois les « inputs » et les « outputs » des activités et étudie les choix des acteurs. En effet, les ressources pour financer ces stratégies sont limitées et il n'est donc pas possible de produire tous les outputs désirés et des choix concernant les options à mettre en œuvre doivent être faits [Drummond 1998]. L'objectif principal des évaluations économiques est d'éclairer des choix et d'aider à la décision [Drummond 1998, Gold 1996]. Leur objectif sous-jacent est d'optimiser l'utilisation des ressources limitées, de maximiser l'état de santé d'une population donnée [Eisenberg 1989, Weinstein 1977]. La finalité de l'évaluation médico-économique est de défendre au mieux les intérêts des malades en sélectionnant les interventions qui offrent les meilleurs bénéfices cliniques et humains pour la somme investie. Les options thérapeutiques sont le plus souvent mutuellement exclusives. Choisir une stratégie plutôt qu'une autre, entraîne un delta d'efficacité et un delta de coût. Dire d'une option thérapeutique qu'elle est efficiente (ou coût-efficace) signifie que l'on a éliminé de l'espace de décision toutes les stratégies qui entraînaient, isolément ou en association, un gaspillage de ressources. Une fois les stratégies « inefficaces » écartées, reste à faire un choix entre les stratégies efficientes. Il faut toutefois souligner que les évaluations économiques ne fournissent pas de formule magique qui supprime le jugement et la responsabilité inhérents à la prise de décision. Le décideur final doit vérifier si les facteurs pris en compte dans les évaluations économiques sont bien les points essentiels de la décision [Drummond 1998]. La décision clinique est multi-factorielle, les arguments économiques participent à cette procédure sans en dicter l'issue. Face à l'épidémie de VIH/sida, les décideurs doivent connaître le coût et les conséquences des initiatives proposées dans un programme de lutte contre le sida afin d'utiliser au mieux le peu de ressources disponibles. L'épidémie de VIH/sida a grevé de plus en plus lourdement des systèmes de soins de santé déjà très affectés. L'essentiel du fardeau de la maladie pesant sur les pays pauvres, des interventions efficaces et peu coûteuses sont absolument indispensables [ONUSIDA 1998]. Chaque cas de VIH/sida entraîne des coûts en termes de traitement, de soins et de perte de productivité. Ainsi, chaque cas de VIH évité ou toute amélioration de l'efficacité du traitement peut donc représenter une

économie en termes de coût. Des économies indirectes résultent en outre de la prévention et de la réduction de la perte de productivité due à la maladie, c'est-à-dire la valeur des années de vie saine perdues du fait de l'infection à VIH. Les autres coûts résultant de l'infection à VIH comprennent les facteurs impondérables tels que la douleur et la souffrance et les effets qui s'ensuivent sur le revenu et la souffrance dans la famille du sujet. Toute réduction de ces facteurs représente aussi une économie. Ces économies sont néanmoins souvent difficiles à quantifier mais elles peuvent être observées et incluses dans une analyse en termes qualitatifs [ONUSIDA 1998]. Au-delà de la baisse des prix des médicaments et des autres biens et services indispensables à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, il existe d'autres moyens de faciliter un accès plus élargi à des stratégies thérapeutiques efficaces dans les pays en développement. L'analyse économique peut notamment apporter sa contribution d'une part à une réallocation des ressources visant à mieux utiliser les moyens déjà disponibles, d'autre part à l'identification de stratégies de prise en charge permettant d'augmenter le résultat sanitaire à moindre coût ou à coût égal [Moatti 2001]. L'Optimisation des ressources existantes et l'adoption des stratégies de prise en charge améliorant le ratio coût/efficacité sont primordiales. Tout d'abord, il est possible d'identifier des ressources existantes mal utilisées et donc, à budget constant, de réallouer des moyens pour une prise en charge plus efficiente du VIH/sida. L'analyse économique, en complément de l'évaluation clinique et épidémiologique, peut contribuer à définir des stratégies de prise en charge tenant mieux compte des contraintes spécifiques dans les pays en développement. Une façon de faciliter l'accès aux soins, et en particulier aux traitements ARV, consiste justement à simplifier les protocoles de traitement et de suivi sans pour autant sacrifier leur efficacité [Moatti 2001]. Les études économiques sont à inscrire dans le cadre d'une analyse décisionnelle pouvant faire appel à des critères multiples et à des méthodologies empruntées à diverses disciplines. C'est le cas, par exemple, des modèles. Tout modèle, y compris les observations protocolisées (essais cliniques) est une représentation de la réalité. Le choix du type de modèle retenu se fait en fonction de la question posée. Pour l'évaluation économique des stratégies thérapeutiques, ils ont plusieurs domaines d'application. Les informations fournies par les études cliniques randomisées sont souvent insuffisantes pour fonder un jugement sur les bénéfices cliniques et économiques, en situation réelle, de la stratégie thérapeutique évaluée. La modélisation permet de répondre à certaines de ces limitations, notamment en exploitant d'autres sources de données existantes. Le modèle permet d'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique. Il permet également de transposer des résultats d'une étude internationale au

contexte « national » ou de fournir des estimations pour des populations hypothétiques (sous-groupes de patients à risque...). Le modèle permet de faire le lien entre les résultats fondés sur des critères intermédiaires ou de substitution (surrogate endpoints) fournis par les essais cliniques et les résultats finaux (final endpoints) escomptés issus d'études épidémiologiques. Par exemple, la baisse de la tension artérielle (critère de substitution) mesurée lors d'un essai clinique et la réduction de la mortalité cardiovasculaire escomptée (critère final) dans la population susceptible de bénéficier du traitement. Le modèle permet de comparer la stratégie à évaluer à d'autres alternatives thérapeutiques que celles choisies dans l'essai clinique, il offre par exemple la possibilité de comparer au sein d'un même modèle, une ou plusieurs stratégies thérapeutiques, sous réserve que des données cliniques soient disponibles sur la population définie. La modélisation aide à clarifier les conséquences de processus décisionnels lors de l'introduction d'une nouvelle stratégie thérapeutique. Il existe de nombreuses techniques de modélisation. Les plus fréquemment rencontrées en santé sont les arbres de décision, en particulier les modèles de Markov utilisés dans les pathologies chroniques nécessitant une évaluation au long terme [CES 2003]. En Afrique sub-saharienne et en Côte d'Ivoire en particulier, l'infection au VIH/sida demeure épidémique malgré d'énormes progrès réalisés pour réduire sa progression. De nombreux problèmes de suivi sont également évoqués et concernent entre autres, la perte de vue importante de patients, une mortalité assez élevée avec un diagnostic important de la maladie au stade avancé (stade sida et/ou taux de CD4 base $<200/\text{mm}^3$), une observance inoptimale chez de nombreux patients pouvant être corrélée à l'apparition précoce de résistance aux antirétroviraux, une mauvaise tolérance au traitement... Tous ces facteurs, bien sûr non exhaustifs, rendent difficile en les conjuguant, l'appréciation à long terme de l'efficacité intrinsèque des traitements antirétroviraux en général et des traitements de première ligne en particulier remplacés à court et moyen terme par les stratégies thérapeutiques de deuxième ligne encore plus coûteuses. L'infection au VIH/sida est devenue une maladie chronique, une affection à longue durée (ALD) dans les pays développés. Les acquis d'un suivi au long cours des patients restent bien implantés dans leur système de santé. Cependant la nécessité d'obtention d'informations disponibles dans les meilleurs délais pour optimiser l'efficacité du traitement antirétroviral (TAR), oblige les décideurs et les analystes à encourager et à entreprendre des études de modélisation en pharmaco-économie. Dans cette partie de la thèse nous n'avons pas la prétention de présenter une étude pharmaco-économique élaborée et complète par un modèle de Markov. En effet notre analyse a pour objectif de tracer les sillons d'optimales et complètes évaluations pharmaco-économiques futures des stratégies antirétrovirales de

première ligne par modélisation en mettant en exergue les écueils rencontrés dans la mise en œuvre de telles études et les parties méthodologiques sujettes à caution. Il s'agit d'une démarche exploratoire d'évaluation économique des stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire par modélisation. La démarche d'évaluation économique s'effectue en général en situation d'incertitude et nous voulons ouvrir des perspectives en vue de minimiser l'incertitude dans le cadre d'un modèle reposant sur des hypothèses. Ce qui pourrait montrer la difficulté de la prise de décision à partir de résultats que nous voudrions être spécifiques aux TAR de première ligne et à un pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire.

4.2. Bases de construction de notre modèle pharmaco-économique pour le TAR de première ligne

Nous avons effectué une analyse de décision pour estimer les résultats cliniques et économiques associés aux différentes stratégies antirétrovirales de première ligne chez les adultes infectés par le VIH dans les conditions de ressources limitées. Il est encore une fois nécessaire de rappeler que nous n'avons pas la prétention de présenter une étude pharmaco-économique complète par modélisation markovienne. Mais plutôt de tracer les sillons d'une optimale et complète évaluation pharmaco-économique future des stratégies antirétrovirales de première ligne en mettant en exergue les écueils rencontrés dans la mise en œuvre de telles études et les parties méthodologiques qui pourraient être sujettes à caution. Nous avons retenu une double évaluation des stratégies de traitement. La première concerne une stratégie thérapeutique standard de première ligne comparée à l'absence de traitement. Cette première évaluation a pour principal objectif de mettre en exergue l'intérêt et/ou le poids pharmaco-économique d'un traitement ARV standard de première ligne. La seconde concerne une simple comparaison de différentes stratégies thérapeutiques de première ligne entre elles. Les différentes stratégies thérapeutiques de première ligne considérées ne sont pas exhaustives.

-La double-question fondamentale à répondre au cours de cette évaluation est la suivante: le TAR standard de première ligne est-elle efficiente quelque soit le taux de CD4 base? Les stratégies antirétrovirales de première ligne recommandées en Côte d'Ivoire ont-elles une efficience comparative à plus ou moins long terme? Cette efficience sera évaluée en termes de résultats cliniques.

De ce fait, trois sous-questions à répondre constitueront nos principales préoccupations:

- Quelle est la valeur monétaire équivalente au maintien d'un patient vivant sans progression vers l'état sida ? En d'autres termes quel est le coût/patient vivant sans progression vers l'état sida avec l'utilisation d'une stratégie thérapeutique donnée de première ligne pendant l'horizon temporel défini?

- Quelle est la valeur monétaire équivalente au maintien d'un patient vivant? En d'autres termes quel est le coût/patient vivant avec l'utilisation d'une stratégie thérapeutique donnée de première ligne pendant l'horizon temporel défini?
- Quelle est la valeur monétaire équivalente à une année de vie gagnée? En d'autres termes quel est le coût/année de vie gagnée avec l'utilisation d'une stratégie thérapeutique donnée de première ligne pendant l'horizon temporel défini?

Lorsque l'on ne s'intéresse qu'à la survie, on considère que l'utilité de tous les états, autre que le décès, est de 1: mort est =0, état sans sida=1, état sida=1. A chaque cycle, les probabilités de transition déterminent la proportion de patients répartis entre les états de santé. Cette probabilité, multipliée par l'utilité de l'état correspondant, définit l'espérance d'utilité associée à cet état. Il s'agit donc d'une analyse coût-efficacité par des modèles simples de Markov.

-Etant donné qu'il s'agit d'une double évaluation pharmaco-économique, dans la première le comparateur est «l'absence de traitement» face à une stratégie antirétrovirale standard de première ligne et dans la seconde, le comparateur est l'association « 2INTI+NVP » face aux associations « 2INTI+EFV » et « 2INTI+IP/r ». Dans la seconde évaluation, le comparateur a été choisi en référence au traitement préférentiel de première ligne en Côte d'Ivoire qui est AZT/3TC/NVP. L'ICER (ratio cout-efficacité incrémental) sera déterminé pour chaque stratégie thérapeutique retenue par rapport au comparateur si aucune stratégie ne domine sur l'autre.

-Nous avons adopté la perspective sociétale pour valoriser le maximum possible de coûts, en faisant fi de la gratuité et des subventions qui ne reflètent pas la réalité du poids économique de la prise en charge des PVVIH. Il est bien sûr à noter que la valorisation des coûts directs et indirects n'est pas exhaustive. Les coûts intangibles, difficiles à évaluer, ne sont pas inclus.

L'ensemble des éléments qui définissent notre modèle est basé partiellement sur le profil clinique et immunologique des patients qui constituent notre échantillon précédent. Une modélisation trop générale aurait donné un intérêt moindre au suivi bioclinique et thérapeutique effectué avec ces patients. Ainsi nous considérons une population-cible constitués des deux sexes infectée par VIH quelque soit le type. Nous n'avons pas considéré l'âge comme une fonction du stade de la maladie dans notre modèle. Les différentes proportions de patients à l'état « sans sida » et à l'état « sida » selon différents strates de taux de CD4 base sont les suivantes: taux de CD4 base de 0-50/mm³ (63% à l'état sans sida et 37% à l'état sida), taux de CD4 base de 51-200/mm³ (77% à l'état sans sida et 23% à l'état sida) et taux de CD4 base >200/mm³ (81% à l'état sans sida et 19% à l'état sida). Sur l'ensemble des

patients issus de notre enquête clinique, indifféremment de leur taux de CD4 base, 75% était à l'état « sans sida » et 25% au stade « sida ». Ces proportions ont été utilisées pour les simulations de cohorte des différentes évaluations. Dans une première évaluation, notre modèle inclue sept états de santé définis par trois catégories de taux de CD4 base ($0-50/\text{mm}^3$, $51-200/\text{mm}^3$, $>200/\text{mm}^3$) associées aux deux premiers états cliniques liés à la progression de la maladie état sans sida (stade A ou B de la classification CDC), l'état sida (stade C de la classification CDC); le dernier état clinique est la mort constituant l'état absorbant. Dans cette première évaluation les patients commencent le TAR soit à l'état sans sida soit à l'état sida. L'état de santé « sans sida » correspond à la catégorie A et B des patients adultes ou adolescents infectés par le VIH s'il n'existe aucun des critères de la catégorie C. ces patients demeurent dans cet état de santé, s'ils présentent le même critère initial de la catégorie A ou B ou un nouveau critère d'une de ces catégories. La progression vers un nouvel état se fera soit vers l'état sida ou vers la mort non due au sida. L'état de santé « sida » correspond à la catégorie C des patients et renvoie à la définition du sida chez l'adulte. Ces patients demeurent dans cet état de santé, s'ils présentent le même état initial (avec la même pathologie classant sida) ou une nouvelle pathologie classant sida qui n'est pas synonyme d'échec du traitement. La progression vers un nouvel état se fera exclusivement vers la mort due au sida et à d'autres causes. L'état « mort » est l'état absorbant de notre modèle. Cet état peut être nuancé en « mort non due au sida » pour les patients « sans sida » et pour les patients en état « sida » en « mort due au sida » ou en « mort non due au sida ». Dans une seconde évaluation, nous n'avons retenu que les états trois cliniques avec une introduction de traitement aussi bien pour les patients au stade « sans sida » qu'au stade « sida ». Les différents diagrammes de transition entre les états de santé sont présentés ci-dessous (Figure 4.1 et Figure 4.2). Il s'agit d'un modèle éclaté qui ne regroupe pas tous les états de santé et tous les niveaux de taux de CD4.

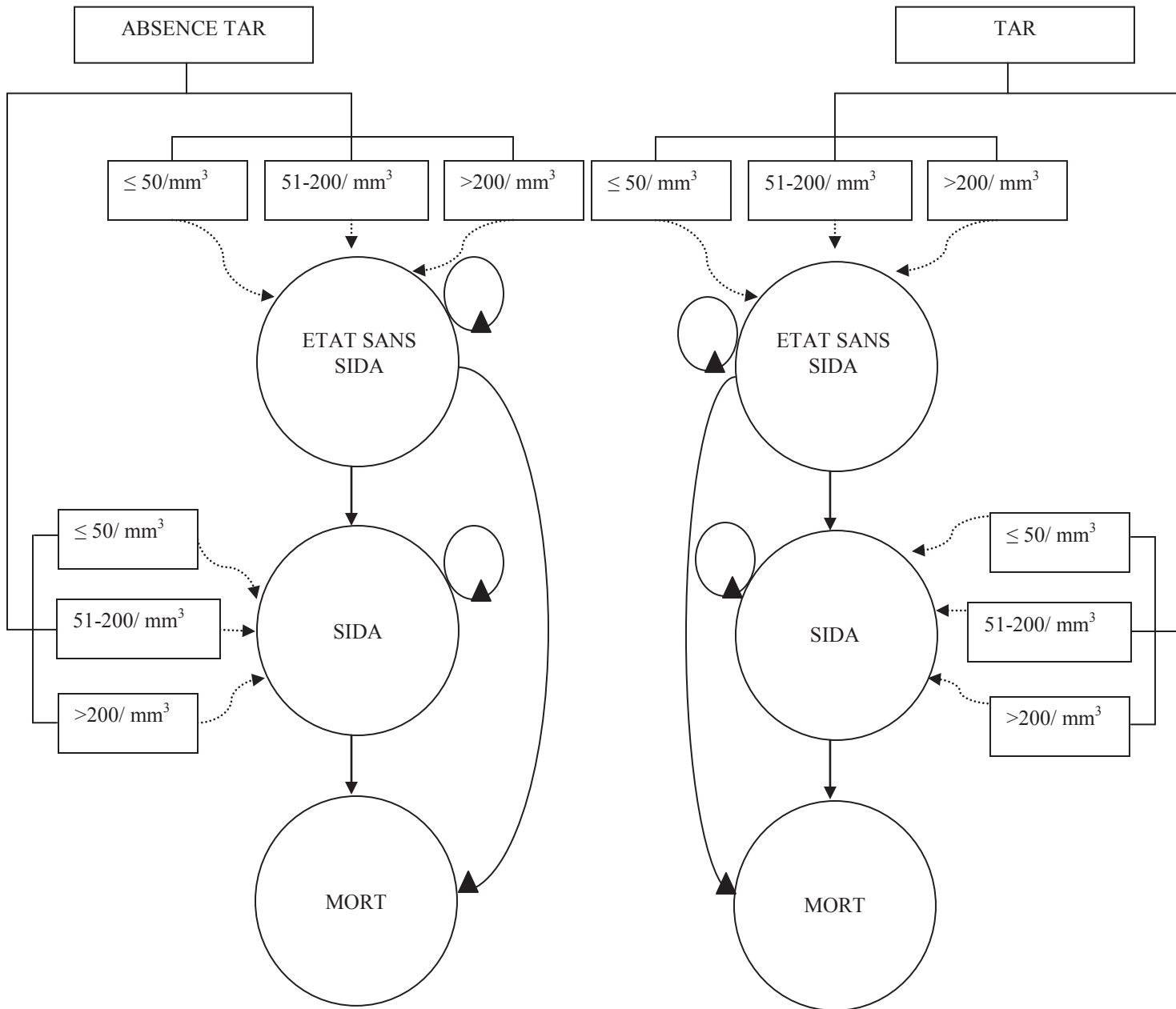


Figure 4.1. Diagramme de transition d'état représentant un modèle de Markov basé sur le taux de CD4 et le stade clinique avec deux options : absence de TAR et thérapie antirétrovirale (hypothèse d'un TAR standard de première ligne)

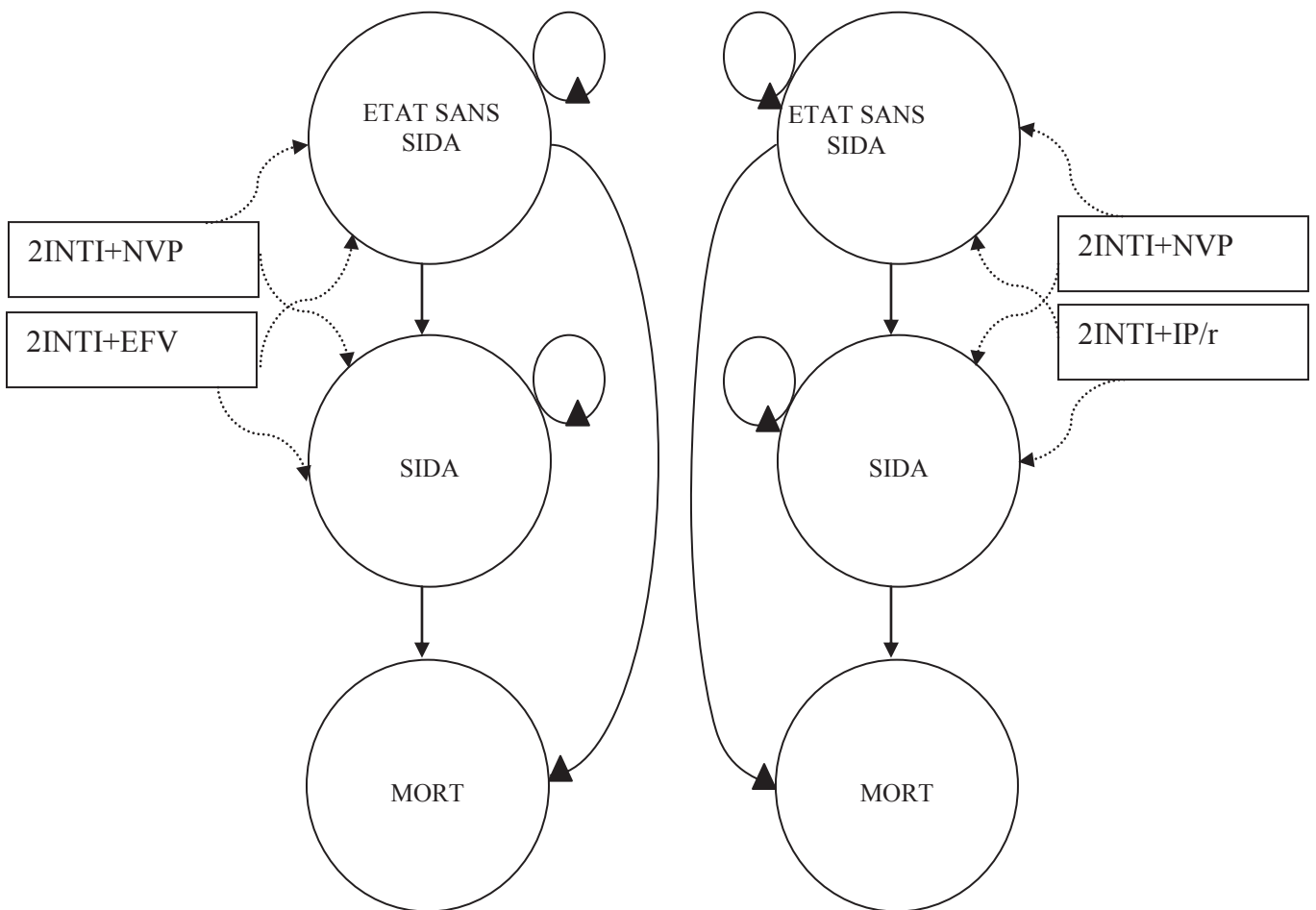


Figure 4.2. Diagramme de transition d'état représentant un modèle de Markov basé sur le stade clinique avec différents traitements de première ligne

4.3. Différentes hypothèses sous-tendant notre modèle

Du fait du déficit de données précises relatives aux patients traités en Côte d'Ivoire avec spécifiquement des résultats liés au traitement de première ligne, en fonction du profil immunologique et du stade clinique, nous avons du émettre des hypothèses pour compiler des données diverses en tenant compte des bases de construction de notre modèle. Nous avons recherché prioritairement les données spécifiques à la Côte d'Ivoire, puis par la suite des données d'études sub-sahariennes transférables au contexte ivoirien et en dernier ressort des données internationales généralisables dans la prise en charge des PVVIH. En Afrique subsaharienne, le spectre des infections opportunistes diffère de celui rapporté dans les pays industrialisés [Grant 1997, Badri 2002, Holmes 2003, Maartens 2002]. L'infection à *Mycobacterium avium*, l'infection à cytomégalovirus et la toxoplasmose sont moins fréquemment diagnostiqués. Les maladies bactériennes sont fréquentes et peuvent survenir à un stade précoce d'immunodépression [Grant 1997, Badri 2002a, Holmes 2003, Maartens

2002]. La cryptococcose est une cause fréquente de décès [68,70], et la tuberculose, la plus fréquente infection opportuniste, est associée à une progression accélérée de l'infection par le VIH [Badri 2001].

Les avantages cliniques de la polythérapie antirétrovirale et par conséquent le rapport coût-efficacité de l'instauration du traitement, mis en exergue dans les pays industrialisés ne peuvent être généralisables aux populations en Afrique sub-saharienne. Dans l'étude de Anglaret et al. , dans une population d'adultes ivoiriens infectés par le VIH, les maladies bactériennes restent les premières causes connues d'hospitalisation, même si elles sont réduites par la prophylaxie au cotrimoxazole [Anglaret 2003]. Une autre étude précise que la tuberculose et les infections bactériennes sont les causes les plus importantes de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés [Grant 1997]. Dans l'étude de Seyler et al. [Seyler 2003], détaillant les taux d'incidence des principales causes de morbidité sévère chez les adultes sous traitement antirétroviral et sous cotrimoxazole en Côte d'Ivoire, les auteurs précisent par exemple que l'incidence de la tuberculose est comparable à celle récemment décrite chez les patients recevant une thérapie ARV en Afrique du Sud [Badri 2002b]. Par manque de certaines données spécifiques à la Côte d'Ivoire, nous avons exploité les résultats de Badri et al. [Badri 2006] qui présentent un profil et une incidence des infections opportunistes similaires à ceux retrouvés dans notre pays évoqué par Seyler et al. [Seyler 2003], notamment en ce qui concerne la probabilité de progression de la maladie selon le statut immunologique. Pour la valorisation des coûts, nous avons considéré le profil des infections opportunistes en Côte d'Ivoire décrit par Yazdanpanah et al. [Yazdanpanah 2005]. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les IO à considérer pour le maintien du traitement de première ligne pendant l'horizon temporel ne sont pas le reflet d'échec thérapeutique (par exemple IO apparaissant dans les six premiers mois du traitement). Il s'agit par exemple de tuberculose et de légères infections bactériennes et fongiques et d'autres infections bénignes. Dans ce contexte, l'absence de traitement engendrerait dans ce même horizon temporel, la survenue d'infections opportunistes sévères y compris bien entendu la tuberculose. Même s'il s'agit d'une évaluation clinique de l'efficacité du traitement, les modèles actuels ne peuvent pas être exempts de toute considération relative au statut immunologique des patients surtout en début de traitement. Ce qui a été pris en compte dans les bases de construction de notre modèle dans notre première évaluation. Des études menées en Côte d'Ivoire nous ont orienté à considérer l'importance de l'état clinique et le niveau de CD4 dans la progression de la maladie. C'est le cas de Djomand et al. [Djomand 2003] qui dans une analyse multivariée, décrivent comme facteurs associés à la réduction du temps de

survie, le taux de CD4 de base $<50 \times 10^6$ cellules/L ($<50/\text{mm}^3$) et un antécédent d'événements classant sida avant l'initiation du traitement antirétroviral. Une autre étude provenant de la Côte d'Ivoire soutient le bénéfice de la multithérapie antirétrovirale sur l'augmentation du taux de CD4 seule et suggère que l'effet de ce traitement sur l'incidence des infections opportunistes graves varie selon le taux de CD4 [Losina 2005]. L'état clinique et le niveau de CD4 sont encore plus à considérer dans la progression clinique et dans l'incidence économique sur la base de comparaison d'une stratégie antirétrovirale à « l'absence de traitement antirétroviral » dans notre premier modèle. Les patients recevant un traitement peuvent avoir une reconstitution plus complète de leur système immunitaire que les patients au même niveau de taux de CD4 ne recevant pas de traitement. Si les patients recevant des traitements antirétroviraux actuels ont une reconstitution plus importante que les patients au même niveau de taux de CD4 ne recevant pas de traitement, le coût des soins pour ces patients sera inférieur à celui estimé dans les études antérieures des patients avec le même niveau de CD4. Jacobson et al. [Jacobson 2002] ont noté que « l'amélioration de la fonction immunitaire peut se traduire par un effet du traitement antirétroviral hautement actif sur la progression de la maladie au-delà de l'effet attribué à l'augmentation des taux de CD4 observée ». La polythérapie antirétrovirale retarde la progression clinique en inhibant la réplication virale, ce qui permet la reconstitution du système immunitaire, et le rythme de progression de la maladie peut ne pas être le même pour les patients recevant un traitement que celui de ceux ne recevant pas de traitement, même s'ils ont le même taux de CD4. Toutefois, il existe des preuves [Jacobson 2002, Vergu 2004] que la capacité du système immunitaire à reconnaître et à inhiber la réplication virale est liée au taux de CD4 base, et que les patients multi-pharmacorésistants au VIH ne répondent pas aussi bien à la thérapie antirétrovirale [Haubrich 2001]. Jacobson et al. [Jacobson 2002] ont trouvé que le taux de CD4 à l'initiation du traitement a été le meilleur facteur prédictif de la progression clinique.

-Nous n'avons pas considéré le sexe et l'âge comme facteurs explicatifs possible de la progression clinique. Dans l'étude de Hogg et al. [Hogg 2001], les taux de progression de la maladie et de décès, dans la cohorte de personnes recevant un traitement antirétroviral, ont été indépendants de l'âge et du sexe. Leur étude confirme également que le faible taux de CD4 est un facteur important de progression de la maladie, et en particulier de décès [Pedersen 1990, Lemp 1994, Bindels 1995]. Ils ont identifié trois strates de taux de CD4 pour lesquelles les différences de mortalité ont été statistiquement significatives: moins de 50, 50 à 199 et supérieur ou égal 200/ μL ($/\text{mm}^3$). L'obtention de données sélectives sur la Côte d'Ivoire, serait encore plus hasardeuse en intégrant d'autres facteurs liés à la progression clinique

(sexe, âge...) en plus du statut immunologique et de l'état clinique. De plus cela rendrait plus complexe notre modèle que nous voulons être le plus simple possible sans s'écarter de la réalité. Le modèle permet d'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de l'horizon temporel de l'essai clinique ou d'études observationnelles. Mais l'horizon temporel adopté dans notre étude devra se limiter à la durée pendant laquelle le traitement de première ligne reste bénéfique. La durée d'efficacité du traitement antirétroviral de première ligne décrite dans la littérature a donc constitué notre horizon temporel [Hellinger 2006]. Le bénéfice des traitements de première ligne étant souvent limité à deux ans voire au maximum, aux premières cinq années de prise en charge thérapeutique des PVVIH. Avec le modèle CEPAC (Cost- Effectiveness of Preventing AIDS Complications), Freedberg et al. ont supposé que la thérapie antirétrovirale a cessé de conférer un avantage au bout de deux ans, même chez les patients chez lesquels la thérapie n'avait pas encore échoué [Freedberg 2001]. Les auteurs ont aussi supposé que les traitements antirétroviraux de deuxième ligne ont été moins efficaces que ceux de première ligne et que, lorsque les médicaments ont échoué, la charge virale a augmenté et les taux de CD4 ont chuté. Leur hypothèse sur l'efficacité des thérapies antirétrovirales de première ligne a été assouplie dans des études ultérieures utilisant le modèle CEPAC. Par exemple, Schackman et al. [Schackman 2002] ont supposé une période bénéfique de 5 ans maximum. Nous avons retenu un horizon temporel de cinq ans considérant la durée limite de bénéfice du traitement antirétroviral de première ligne. Car les patients peuvent continuer à recevoir des traitements plus longtemps que prévu par le modèle CEPAC. King et al. [King 2003] ont noté que « Le modèle de Freedberg a utilisé une hypothèse prudente d'une administration initiale de polythérapie antirétrovirale efficace pour un maximum de 2 ans, suivie d'une administration particulière de traitement de sauvetage moins efficace ». Une étude de la progression clinique effectuée par Amundsen et Fekjaer [Amundsen 2001] a noté que « L'efficacité du traitement antirétroviral hautement actif a duré au moins quatre ans et demi et a augmenté après les deux premières années ». En effet, les patients continuent de recevoir des traitements de première ligne pendant plusieurs années avant de passer aux traitements de deuxième ligne qui peuvent ou pas être plus coûteux, et les données de l'étude ACTG 320 [King 2003, Amundsen 2001, Bonjoch 2005] peuvent sous-estimer la durée moyenne pendant laquelle un patient continue de recevoir des traitements de première ligne. Les patients qui ont reçu plusieurs traitements, et dont le traitement actuel ne réduit pas la charge virale en dessous des seuils détectables, sont de plus en plus susceptibles de continuer à recevoir un traitement, car des données indiquent que la poursuite des

traitements antirétroviraux, même lorsque le traitement ne supprime pas complètement la réplication virale, confère un avantage clinique [Jacobson 2002, King 2003, Bonjoch 2005].

-nous considérons que la principale pathologie qui constitue notre centre d'intérêt est le sida, sans considération individuelle des pathologies classant sida, même si nous avons considéré différentes infections opportunistes dans le cadre de la valorisation des coûts. Selon les critères d'éligibilité thérapeutique, les patients non atteints de sida, sont ceux au stade A et B (classification CDC 1993). Selon les critères immunologiques, leur taux de CD4 base doit être inférieur à $200/\text{mm}^3$ pour le stade A et inférieur à $350/\text{mm}^3$ pour le stade B. Nous considérons que ces taux de CD4 base sont assez faibles et en même temps assez proches pour influencer différemment la progression vers le sida. Ces deux groupes de patients sont alors considérés comme non distincts par rapport à leur chance de progression vers l'état sida c'est-à-dire ont la même chance de développer une pathologie classant sida quelque soit leur état clinique et leur taux de CD4 base. Ils seront alors classés indifféremment dans l'état de santé «sans sida». Dans l'étude Staehelin et al. [Staehelin 2003], les patients au stade CDC A et ceux au stade CDC B présentent une différence non significative de progression vers l'état sida. Les patients au stade A ou B et ceux au stade C présentent cependant une différence significative de progression vers la mort.

-Nous avons considéré les patients infectés quelque soit le type de VIH. Une restriction par exemple au VIH-1 aurait été retenue compte tenu de nombreuses études retenant des patients infectés par ce type de VIH. Dans de nombreux hôpitaux d'Afrique, plus de la moitié des patients hospitalisés sont susceptibles d'être infectés par le VIH-1 [Grant 1998]. Mais d'autres études renfermant des données intéressantes ne précisent pas le type de VIH. Dans la première évaluation de notre étude, nous émettons l'hypothèse que la stratégie antirétrovirale générale de première ligne est indiquée aussi chez les patients infectés par le VIH1 que chez les patients infectés par le VIH2. Cependant il est nécessaire de préciser qu'en cas de d'infection par VIH2, les INNTI ne sont pas concernés. Selon Jaffar et al. , divers travaux laissent à penser que les personnes infectées par le VIH-2 ont une meilleure survie que celles infectées par le VIH-1, avec une évolution plus variable de la maladie [Jaffar 2004]. Dans l'étude de Grant et al. à Abidjan, les personnes infectées par le VIH-2 progressent vers le sida et la mort plus lentement que ceux qui sont infectés par le VIH-1, mais semblent expérimenter le même spectre de maladies opportunistes quand ils atteignent le stade avancé de la maladie [Grant 1997].

Cependant, des études de l'infection au VIH-2 sont relativement restreintes, et il n'est pas clair si les résultats sont généralisables ou si les participants constituent un groupe sélectionné de

survivants dans lequel la progression de l'infection a été particulièrement lente [Jaffar 2004]. Dans une autre étude, le taux de mortalité des patients infectés par le VIH-2 était significativement inférieur à celui des patients infectés par le VIH-1 chez les personnes ayant un taux de CD4 supérieur à 500/ μ l (500/ mm^3). Toutefois, les taux de mortalité ne diffèrent pas chez ceux ayant des CD4 inférieurs [Schim van der Loeff 2002]. En Côte d'Ivoire, de nombreux patients sont éligibles au traitement à des taux de CD4 < 350/ mm^3 quelque soit le type de VIH. Dans notre modèle, les patients dans l'état de santé «sans sida» infectés par le VIH-1, ont la même chance de développer le sida que ceux infectés par le VIH-2 ou le VIH dual (VIH-1+VIH-2). Les manifestations cliniques du VIH-2 chez les patients hospitalisés paraissent globalement similaires à ceux du VIH-1 en Côte d'Ivoire, bien que les études qui ont fait ces comparaisons ont été généralement faibles [Grant 1997, De Cock 1990].

-L'influence bénéfique de la prophylaxie au cotrimoxazole associée au traitement antirétroviral sur les résultats cliniques de la prise en charge des PVVIH est connue. Une étude menée en Côte d'Ivoire, a même montré qu'aucune des stratégies antirétrovirales utilisée seule n'est aussi coût-efficace que celles associées à la prophylaxie au cotrimoxazole [Goldie 2006]. Par rapport à notre population-cible, nous émettons l'hypothèse selon laquelle tous les patients bénéficient de cette prophylaxie au regard du taux médian de CD4 de base considéré (137/ mm^3 dans notre étude clinique) et de la minimisation des biais relatifs au type de conséquences considérées (résultats cliniques) avec une population hétérogène en matière de prophylaxie au cotrimoxazole. Par conséquent les patients sans traitement antirétroviral sont considérés sous prophylaxie au cotrimoxazole. Les maladies bactériennes sont la première cible de la prophylaxie au cotrimoxazole à Abidjan (Côte d'Ivoire) [Anglaret 1999, Wiktor 1999], il est à craindre que les avantages reconnus à court terme de la prophylaxie au cotrimoxazole peuvent être réduits à moyen terme par l'émergence de maladies bactériennes dues à des souches résistantes au cotrimoxazole [Anglaret 2001]. De plus les patients infectés sont aussi exposés à d'autres infections opportunistes en dehors des infections bactériennes. Selon Jaffar et al. , l'amélioration du traitement et l'adoption de schémas prophylactiques pourraient avoir un effet sur la survie, mais les progrès décisifs en matière d'espérance de vie passeront obligatoirement par la multithérapie antirétrovirale [Jaffar 2004].

-Un patient séropositif infecté au VIH sans antirétroviraux qui n'est pas au stade sida avec un taux de CD4 non défavorable, a la même chance de survie qu'un patient non infecté. Sous le vocable « taux de CD4 non défavorable » nous sous-entendons un taux de CD4 >200/ mm^3 pour les patients asymptomatiques (stade CDC A) et un taux de CD4 >350/ mm^3 pour les

patients pauci-symptomatiques (stade CDC B). De ce fait tous ces patients ne sont pas encore éligibles au traitement antirétroviral.

-La mortalité éventuelle due à une toxicité ou une complication médicamenteuse n'est pas prise en compte, car nous considérons que le rapport bénéfice/risque des TAR demeure largement favorable. Nous retenons donc que la toxicité médicamenteuse n'est pas un facteur de risque majeur de mortalité comme sigham et al. l'ont aussi signifié dans leur étude [sigham 2003].

-Les patients recevant une multithérapie antirétrovirale peuvent rencontrer une variété d'effets indésirables, y compris hypertransaminasémies, hépatotoxicité, hyperglycémie, lipodystrophie, accélération de la perte osseuse, dyslipidémies, nausées et vomissements, céphalées, anémie, dépression et troubles du sommeil [Montessori 2004, Clark 2005, Sax 2005, Umeh 2005]. De nombreux patients abandonnent la multithérapie en raison de ces effets et en raison des restrictions imposées sur leur vie. Dans le cas du maintien du traitement de première ligne au cours de l'horizon temporel, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle toute toxicité survenant est considérée comme mineure et ne nécessite donc pas de modification de traitement. Le coût de la prise en charge de la toxicité ou de la complication mineure d'un traitement de première ligne, a été inclus dans les coûts directs. Le même traitement est ainsi évalué sur l'horizon temporel défini car la complication mineure ne nécessitant pas de changement de molécule encore moins un switch vers un traitement de deuxième ligne. Même s'il survenait un changement de molécule, ce serait dans la même classe d'INTI et n'affecterait pas la qualité de «première ligne» du traitement antirétroviral. Etant aussi donné que nous avons identifié ce traitement surtout par le type d'INNTI. Comme nous l'avons souligné précédemment, les infections bactériennes restent les premières causes connues d'hospitalisation des patients ivoiriens infectés au VIH [Anglaret 2003]. Dans plusieurs études menées en Côte d'Ivoire, les infections bactériennes graves comprenaient la pneumonie, l'entérite bactérienne, une bactériémie isolée, et les infections urogénitales invasives [Yazdanpanah 2005, Anglaret 1999, Losina 2002]. Etant donné que beaucoup de ces infections constituent des événements classant sida, nous avons considéré qu'un patient avec de telles infections avant le traitement est à l'état sida en se référant aux données recueillies dans l'étude de Goldie et al. [Goldie 2006].

-Nous considérons qu'un patient avec un taux de CD4 base compris entre 0-50/mm³ et entre 51-200/mm³ peut être inclut dans le groupe de patients au taux de CD4 base <200/mm³ par rapport à la recherche de données de notre modèle. En effet lorsque les données n'ont pas été précisées par rapport aux catégories de taux de CD4 compris entre 0-50/mm³ et entre 51-

200/mm³, nous retenons les données de la catégorie de CD4 <200/mm³ (plus utilisée dans la littérature) lorsqu'elles sont disponibles. Un nombre de CD4 égal à 200/mm³ représente la valeur seuil clé en dessous de laquelle le risque de progression de la maladie est augmenté de façon significative [OMS 2008a]. D'autres données de plusieurs cohortes de patients asymptomatiques par exemple, convergent pour démontrer que la progression de la maladie s'accélère chez celles d'entre elles qui commencent le TAR alors que leurs taux de CD4 sont en dessous de 200/mm³ [Garcia 2004, Egger 2002, Gulick 1997, Hammer 1997, Teerawattananon 2006]. Au stade avancé de la maladie (stade sida ou taux de CD4 <200/mm³), l'espérance de vie est plus courte, justifiant la recommandation d'un traitement antirétroviral à ce stade [Yeni 2008]. Selon Losina et al. [Losina 2005], pour les taux de CD4 <50 cellules/ μ l (50/mm³), l'incidence d'infections bactériennes sévères a été similaire chez les patients sous TAR et sans TAR chez des adultes infectés par le VIH en Côte d'Ivoire. Nous avons donc retenu une probabilité de progression de la maladie équivalente entre un patient au taux de CD4 <50/mm³ sans traitement et un patient au même taux de CD4 sous traitement antirétroviral. Nous avons utilisé la même probabilité de passage de l'état sans sida à l'état sida retrouvé dans l'étude de Badri et al. [Badri 2006] avec des patients sous traitement que chez des patients sans traitement à ce niveau de CD4 (par déficit de données propres à des patients sous traitement en Côte d'Ivoire liées à cette transition d'état de santé et à ce niveau de CD4). De même nous considérons que sans traitement, un patient au stade sida avec un taux de CD4 <50/mm³ est assimilable à un patient sans sida avec ce même taux en ce qui concerne la probabilité de décès selon que le stade sida et le stade de taux de CD4 <50/mm³ sont considérés au même titre comme un stade avancé de la maladie. De ce fait en Côte d'Ivoire, les patients au stade sida sont éligibles au traitement antirétroviral au même titre que les patients asymptomatiques avec un taux de CD4 <200/mm³ [Eholié 2005].

-Dans l'étude de Minga et al. à Abidjan les probabilités de survie sans sida était de 96,7% trois ans après la séroconversion chez des patients asymptomatiques sans traitement avec un taux de CD4 >200/mm³ [Minga 2004]. En émettant l'hypothèse selon laquelle la probabilité pour chaque intervalle de temps Δi (tel que $\Delta i=1$ an) est constante au cours du temps pendant la période précisée, nous avons déterminé la probabilité annuelle de survie sans sida.

-Nous considérons qu'un patient sous traitement qui progresse vers un état défavorable (en dehors de l'état de mort) pendant un cycle donné, conserve son taux de CD4 base au moins c'est-à-dire garde son taux de CD4 ou obtient un gain de CD4 variant de 0-150/mm³ pour mettre en valeur l'effet du traitement. Par exemple un patient à l'état sans sida avec un taux de CD4 <200/mm³, sous traitement progresse vers l'état sida avec un taux de CD4 de 200-

350/mm³; de même un patient à l'état sans sida avec un taux de CD4 >200/mm³ (200-350/mm³), sous traitement progresse vers l'état sida avec un taux de CD4 de 200-350/mm³. Nous considérons qu'un patient sans traitement qui progresse vers un état défavorable (en dehors de l'état de mort) pendant un cycle donné, a un taux de CD4 en baisse pour mettre en valeur l'inexistence du traitement. Par exemple un patient à l'état sans sida avec un taux de CD4 <200/mm³, sans traitement progresse vers l'état sida avec un taux de CD4 <200/mm³; de même un patient à l'état sans sida avec un taux de CD4 >200/mm³ (200-350/mm³), sans traitement progresse vers l'état sida avec un taux de CD4 <200/mm³. Ces hypothèses justifient le fait que l'effet du traitement reste bénéfique pour le patient et qu'un patient sans traitement, dans l'histoire naturelle de l'infection, progresse défavorablement: l'effet du traitement est signifié dans le cas de patient qui progresse défavorablement sur le plan clinique est présenté par une stagnation ou une certaine amélioration du taux de CD4, ne pouvant donc signifier un échec du traitement qui serait à l'origine du changement de traitement; étant entendu que nous évaluons avec notre modèle le traitement de première ligne. Ces hypothèses tenant compte de l'évolution des taux de CD4 avec ou sans traitement, justifient l'utilisation des données de Badri et al [Badri 2006] dans le cadre de la progression de la maladie.

-L'incidence des décès dus au sida et la probabilité de décès dans la population générale quelque soit le sexe sont issus des données de tables de vie spécifiques à la Côte d'Ivoire [WHO 2003]

La seconde partie de notre évaluation économique concerne la comparaison de diverses stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire. Plusieurs données de cette évaluation proviennent de l'étude de «The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration» [ART Cohort Collaboration 2006]. D'autres données provenant de la première évaluation ont complété cette évaluation.

Plusieurs raisons justifient l'utilisation des résultats de cette étude. Plusieurs essais cliniques ont comparé les effets que les traitements antirétroviraux à base d'INNTI et d'IP ont sur les résultats biologiques [Montaner 1998b, van Leth 2004, Podzamczar 2002]. Plus récemment, l'essai 2NN a comparé les régimes antirétroviraux à base d'éfavirenz et à base de névirapine et a démontré que les deux options étaient valables pour le traitement de première ligne [van Leth 2004]. D'autres études ont comparé l'efficacité des régimes à base de EFV et à base de nelfinavir (NFV) [Robbins 2003, Shafer 2003], et les études « Atlantic » et « Combine » ont respectivement comparé le régime à base de NVP à celui à base d'indinavir (IDV) et à celui à base de NFV [Podzamczar 2002, Lange 2003, van Leeuwen 2003]. Cependant, peu d'essais

ont comparé l'efficacité clinique des régimes antirétroviraux les plus couramment prescrits. En l'absence d'essais à grande échelle comparant directement les régimes antirétroviraux, les études observationnelles pourraient être les seuls moyens d'identifier les différences potentielles en termes de progression clinique. Plusieurs études ont été entreprises [Wood 2003c, Keiser 2003, Phillips 2004, Harrigan 2003, Olsen 2005]. L'étude de «Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration» [ART Cohort Collaboration 2006] a examiné si les taux de progression différaient selon le régime antirétroviral initial chez les patients recevant un traitement initial à base d'un INNTI ou à base d'un IP. Ce genre d'étude n'a pas encore été réalisé en Côte d'Ivoire. Selon les auteurs, les données de cette étude ont été collectées à travers continents et pays, et leurs résultats devraient, par conséquent, être généralisables. Il est nécessaire de préciser que dans cette étude, les données collectées restent partielles et concernent des patients au taux de CD4 médian $>200/\text{mm}^3$ pour les régimes antirétroviraux à base de EFV et de NVP et au taux de CD4 médian $<200/\text{mm}^3$ pour le régime à base de IP/r. Nous considérons que la population-cible de notre modèle pour l'évaluation du régime à base de IP/r en première ligne en Côte d'Ivoire est celle de patients au taux de CD4 médian $<200/\text{mm}^3$ et infectés par le VIH-2 ou VIH-1+VIH-2. Nous n'avons pas eu de données spécifiques à chaque régime ARV, liées au passage de l'état sida au décès. Nous avons alors émis l'hypothèse selon laquelle la probabilité de passage de l'état sida au décès sous ARV est identique. Selon les données de l'étude « The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration » [ART Cohort Collaboration 2006], les patients sous régimes ARV à base de EFV et à base de NVP ont des taux de CD4 médian $>200/\text{mm}^3$ et ceux à base de IP/r ont un taux de CD4 médian $<200/\text{mm}^3$. Nous avons tenu compte de ces précisions pour affecter des probabilités de passage de l'état sida au décès provenant de l'étude de Goldie et al. [Goldie 2006] pour les patients sous ces régimes ARV.

4.4. Données collectées pour les probabilités de transition

L'ensemble des données collectées pour la détermination des probabilités de transition est présenté dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1. Données de sources diverses pour les probabilités de transition

Variables et valeurs publiées			sources
Moyenne mensuelle des risques de décès sous traitement (% par strate de taux de CD4)			[Goldie 2006].
Sans antécédents d'affections opportunistes	0–50/mm ³	8,99	
	51–200/ mm ³	0,91	
	>200/ mm ³	0,33	
Avec antécédents d'affections opportunistes	0–50/mm ³	7,69	
	51–200/mm ³	4,48	
	>200/mm ³	0,66	
Probabilités mensuelles de progression de la maladie			[Badri 2006]
Sans TAR	Sans sida <200/mm ³ □ à sida <200/mm ³	0,02598 (0,0222–0,0303)	
	Sans sida >200 (200–350/ mm ³) à sida <200/ mm ³	0,009 (0,0067–0,0119)	
	Avec TAR		
Avec TAR	Sans sida <200/mm ³ à sida >200 (200–350/mm ³)	0,00127 (0,0006–0,0024)	
	Sans sida >200 (200–350/mm ³) à sida >200 (200–350/mm ³)	0,00155 (0,0006–0,0032)	
Taux de mortalité estimée par personnes-années sans TAR par strates de taux de CD4			[Losina 2002]
0–50/ mm ³		0,96 (0,68–1.23)	
51–200/ mm ³		0,42 (0,29–0,55)	
>200/ mm ³		0,10 (0,06–0,15)	
Probabilité de survie sans sida trois ans après la séroconversion (sujets asymptomatiques avec taux de CD4>200/mm ³)			[Minga 2004]
Décès dus au VIH/sida par an (2005)		358/100 000	[WHO 2003]
L'espérance de vie en bonne santé (HALE) (années) pour les deux sexes (2003)		39	
nombre d'événements (progression vers le sida et/ou vers la mort) par nombre de personnes-années suivies (PA)			[ART Cohort Collaboration 2006]
Progression vers sida/décès)	2INTI+EFV	162/3617	
	2INTI+NVP	192/5341	
	2INTI+IP/r	189/2478	
Progression vers la mort	2INTI+EFV	58/4344	
	2INTI+NVP	92/6127	
	2INTI+IP/r	52/3174	

PA: personnes-années

De la collecte de données dans la littérature, s'ensuit la transformation de ces données en probabilités. Les probabilités de transition ont été calculées surtout par la méthode actuarielle.

Elles ont toutes été ramenées à des probabilités annuelles. D'autres probabilités ont été utilisées telles qu'elles ont été trouvées dans la littérature sous condition que Δi soit égal à un an. Le taux de mortalité de base dans la population quelque soit le sexe a été estimé à partir de espérance de vie générale (EV) en Cote d'Ivoire ($1/EV$); nous avons également tenu compte du taux spécifique de décès dus au sida pour estimer les probabilités de décès naturel et de décès dus au sida. Les différents arbres et les probabilités de transition obtenues sont présentés ci-dessous pour les différentes évaluations (figure 4.3 à figure 4.7).

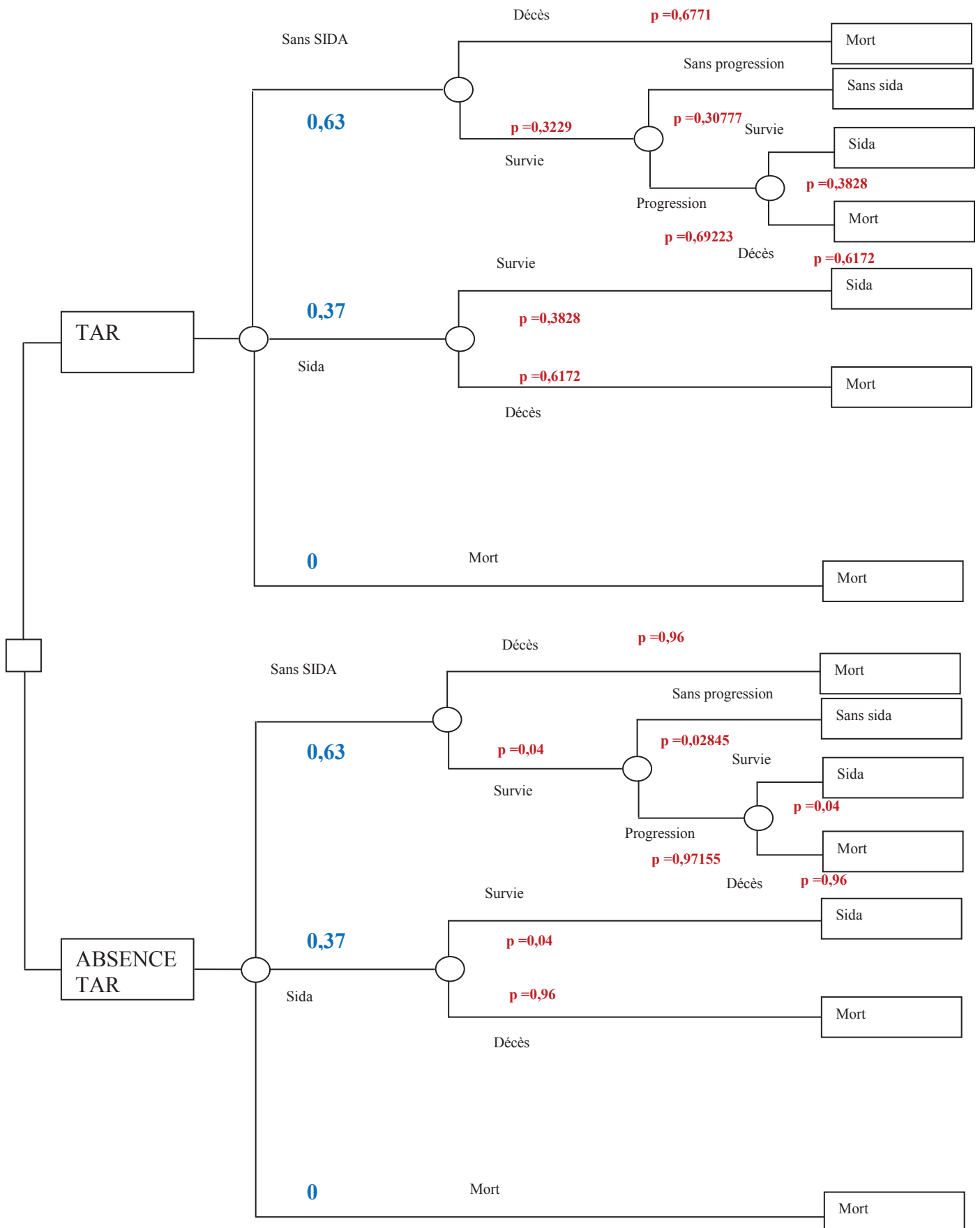


Figure 4.3. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$

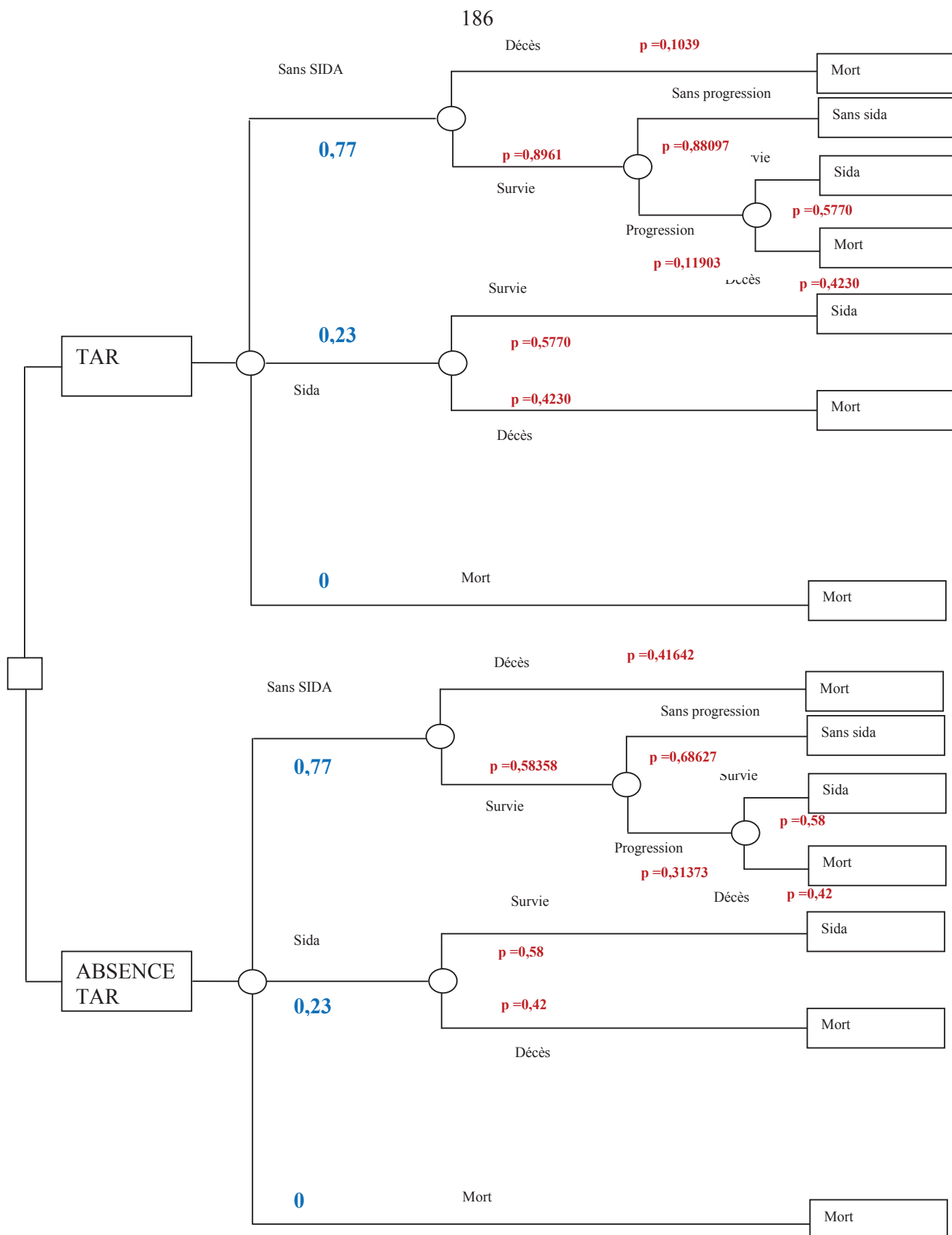


Figure 4.4. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base de 51 à 200/mm³

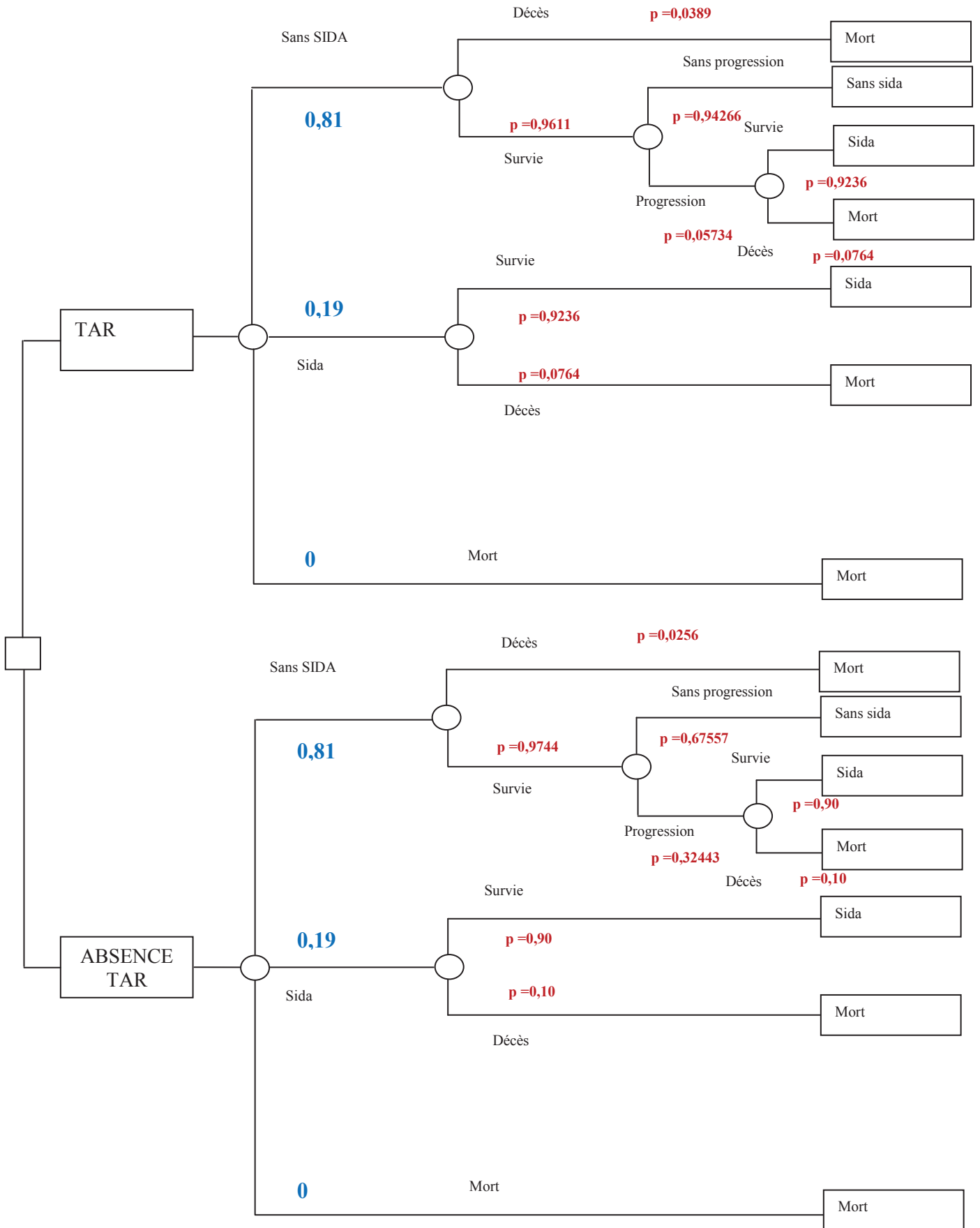


Figure 4.5. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients au taux de CD4 base >200/mm³

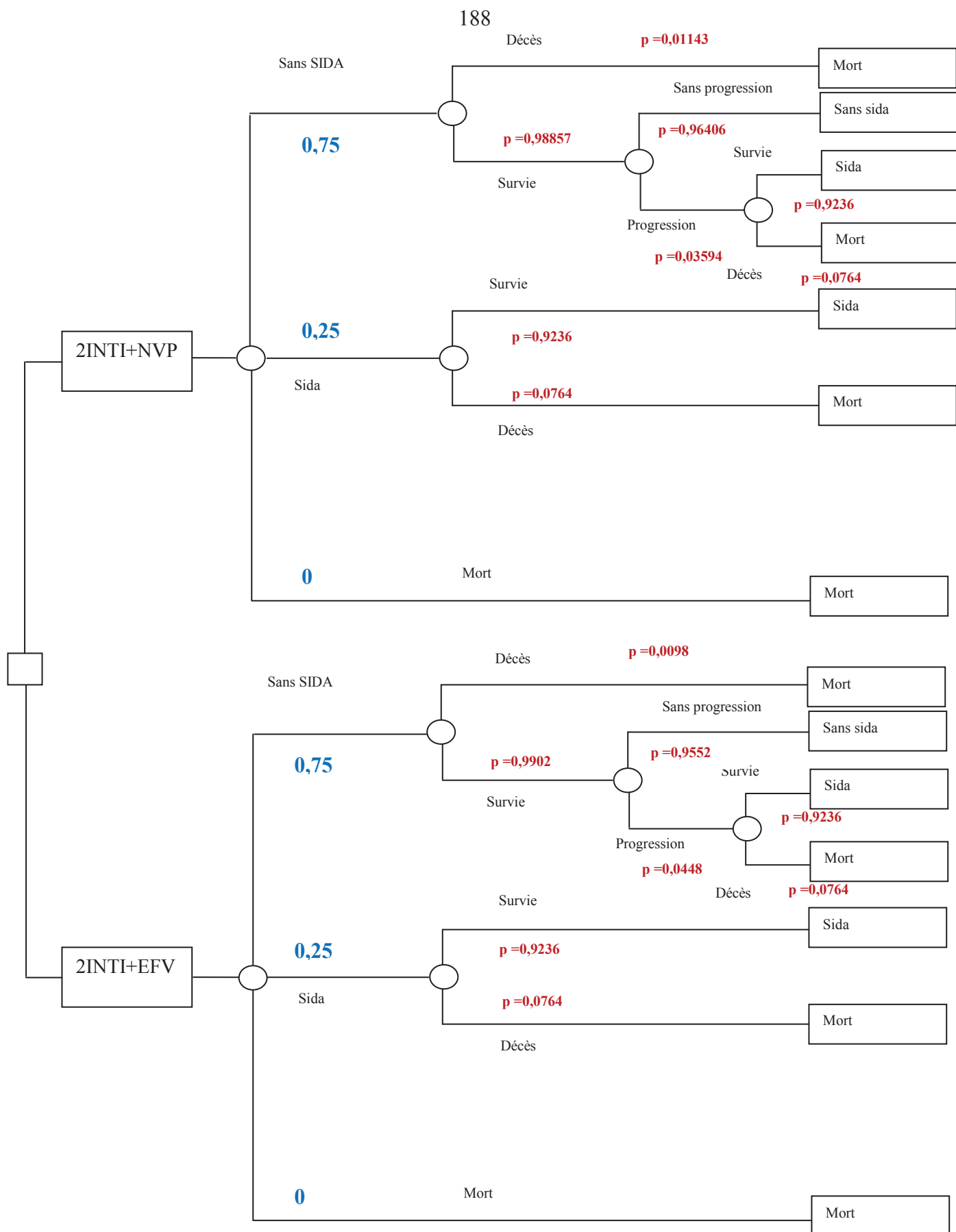


Figure 4.6. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients à l'état « sans sida » avec les régimes 2INTI+NVP et 2INTI+EFV

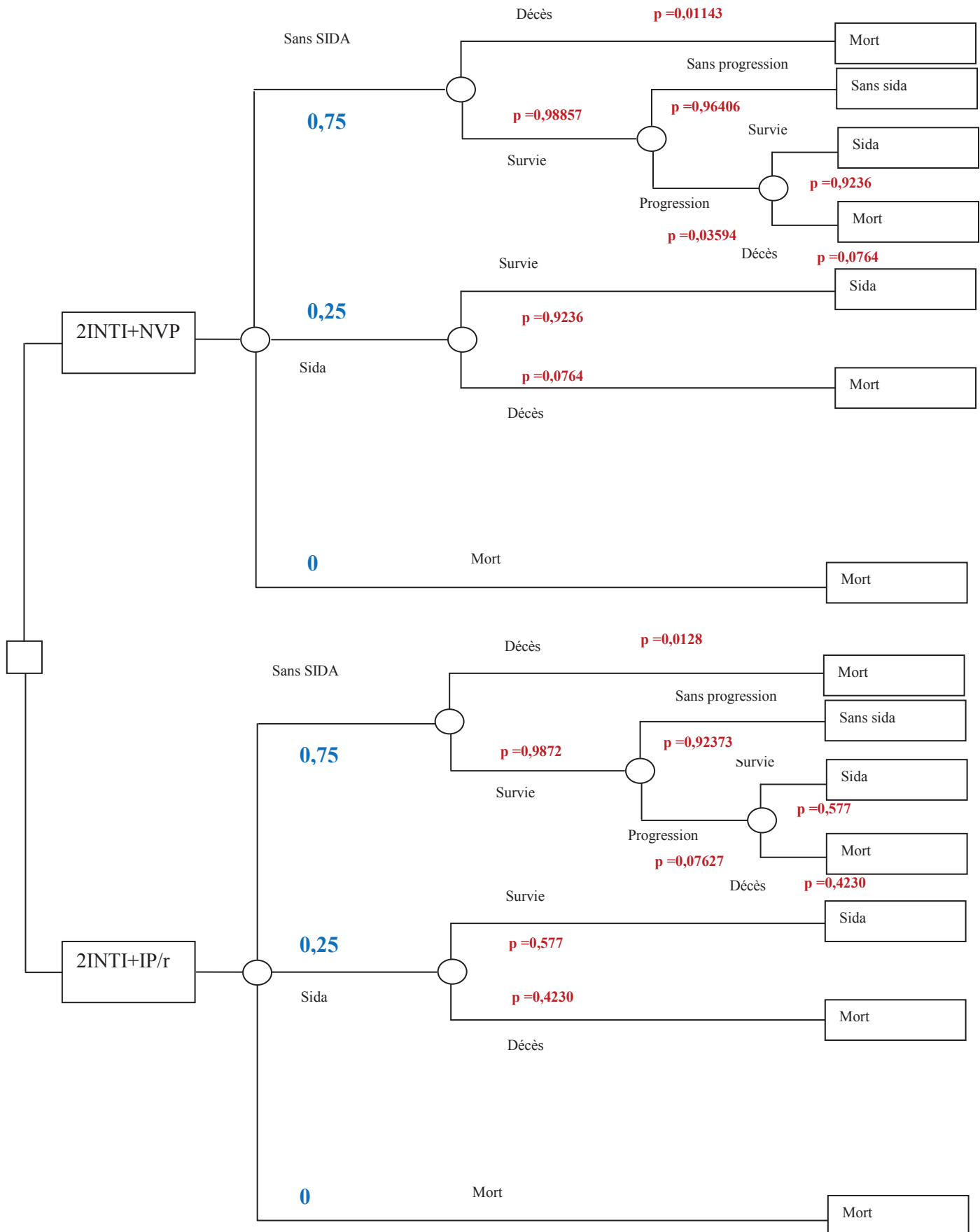


Figure 4.7. Arbre et probabilités de transition pour l'évaluation avec des patients à l'état « sans sida » avec les régimes 2INTI+NVP et 2INTI+IP/r

4.5. Estimation des coûts

Les prix unitaires d'achat des ARV disponibles ont été collectés à la pharmacie de la santé publique de Côte d'Ivoire. Ces prix unitaires sont ceux pratiqués en 2010 par SCMS (Supply Chain Management System-USA), centrale d'achat de fournisseurs d'ARV à l'état de Côte d'Ivoire tels que PEPFAR (President's Emergency Plan for AIDS Relief). PEPFAR est un plan d'aide d'urgence à la lutte contre le sida à l'étranger que le président des États-Unis George Walker Bush a lancé en 2003. A partir du prix unitaire des ARV disponibles en Côte d'Ivoire et provenant de SCMS, nous avons déterminé le coût journalier à partir de la posologie maximum journalière chez l'adulte pour chaque ARV [Eholié 2005]. La posologie annuelle a pu être ensuite déterminée pour chaque ARV. Enfin le coût annuel pour chaque régime ARV a été déterminé en additionnant le coût annuel de chaque ARV inclut dans le régime considéré. Pour chaque option, les coûts suivants ont été pris en compte et additionnés: items des coûts directs médicaux (antirétroviraux, prophylaxie au cotrimoxazole, traitement des infections opportunistes, traitement de toxicité mineure, tests initiaux de laboratoire, numération des lymphocytes CD4, frais de visite médicale, frais d'hospitalisation, traitement palliatif); items des coûts directs non médicaux (coût du transport par visite médicale); items des coûts indirects (perte minimale de productivité). La valorisation des coûts est différente selon les hypothèses émises et selon les options thérapeutiques. La plupart des coûts sont issus de l'étude de Goldie et al. [Goldie 2006] qui ont regroupé de nombreux coûts collectés dans la littérature concernant des études menées en Côte d'Ivoire. D'autres coûts ont été estimés personnellement. Nous avons considéré le fait que les soins terminaux sont plus probables à plus ou moins brève échéance chez des patients sans traitement ARV au stade sida avec un taux de CD4 inférieur à $50/\text{mm}^3$; d'où la valorisation des coûts liés à ces soins chez ces patients sans traitement ARV selon l'horizon temporel retenu. De ce fait les frais d'hospitalisation ont été minimisés en présence de traitement antirétroviral de première ligne sur un horizon temporel plus ou moins court. En considérant que la progression de la maladie est plus rapide en absence de traitement ARV avec l'apparition de multiples infections opportunistes sévères, les frais d'hospitalisations ont été valorisés dans cette option. Badri et al. ont confirmé dans leur étude que l'hospitalisation a augmenté avec l'immunodépression avancée, mais a été significativement réduite chez les patients recevant une multithérapie antirétrovirale [Badri 2006]. Il ressort de travaux [Diabaté 1997] sur l'évaluation du coût direct de l'hospitalisation des patients au stade sida à Abidjan, que la durée moyenne de l'hospitalisation était de 17 jours avec des extrêmes de 2 à 74 jours. Le coût de l'hospitalisation a été estimé en tenant donc compte du coût unitaire de

l'hospitalisation et cette durée moyenne d'hospitalisation chez les patients au stade sida sans traitement. En absence de données précisant le nombre annuel de visites médicales chez les patients sans traitement ARV, nous avons retenu chez ces patients, le même nombre annuel de visites que chez les patients sous ARV dans le cadre de leur suivi c'est-à-dire une visite tous les 3 mois soit 4 visites par an. Le coût annuel de visites a tenu compte de cette fréquence, de même que le coût annuel lié aux frais de transport pour honorer les rendez-vous médicaux. La numération des lymphocytes CD4 est effectuée tous les six mois au cours du suivi des patients. La détermination de la charge virale n'a pas été considérée dans les conditions de ressources limitées en Côte d'Ivoire. Nous avons aussi pu estimer le coût moyen du transport par jour de visite. A travers le questionnaire de notre enquête clinique, nous avons collecté des informations sur la répercussion de la maladie avant et après le début de traitement antirétroviral sur la vie active des patients en les interrogeant sur leur capacité journalière de travail par les questions suivantes: « avant le début de votre traitement ARV, étiez-vous capable de travailler? » et « depuis le début de votre traitement ARV, travaillez-vous? ». Cinq items de réponse relatifs à cette évaluation ont été retenus et ont permis de quantifier la capacité journalière de travail avant et après le début du traitement antirétroviral selon la méthodologie utilisée par Langbehn J. [Langbehn 2004]: tout le temps (100%), presque tout le temps (75%) moitié d'une journée (50%), quelques heures par jour (25%), incapable de travailler (0%). L'analyse montre qu'avant de débiter le traitement antirétroviral 33,5% des patients interrogés avaient une capacité de travail inférieure ou équivalente à 50% de leur capacité habituelle. Après le début du traitement, 89,6% des patients retrouvaient la totalité de leur capacité de travail habituelle. Les résultats sur l'évaluation de la capacité de travail sont présentés par les figures 4.8 et 4.9. Au cours de notre enquête en 2009, les patients dépensaient en moyenne 2877,599 FCFA soit 5,755 USD (1FCFA= 0,002 USD) pour le transport par jour de visite.

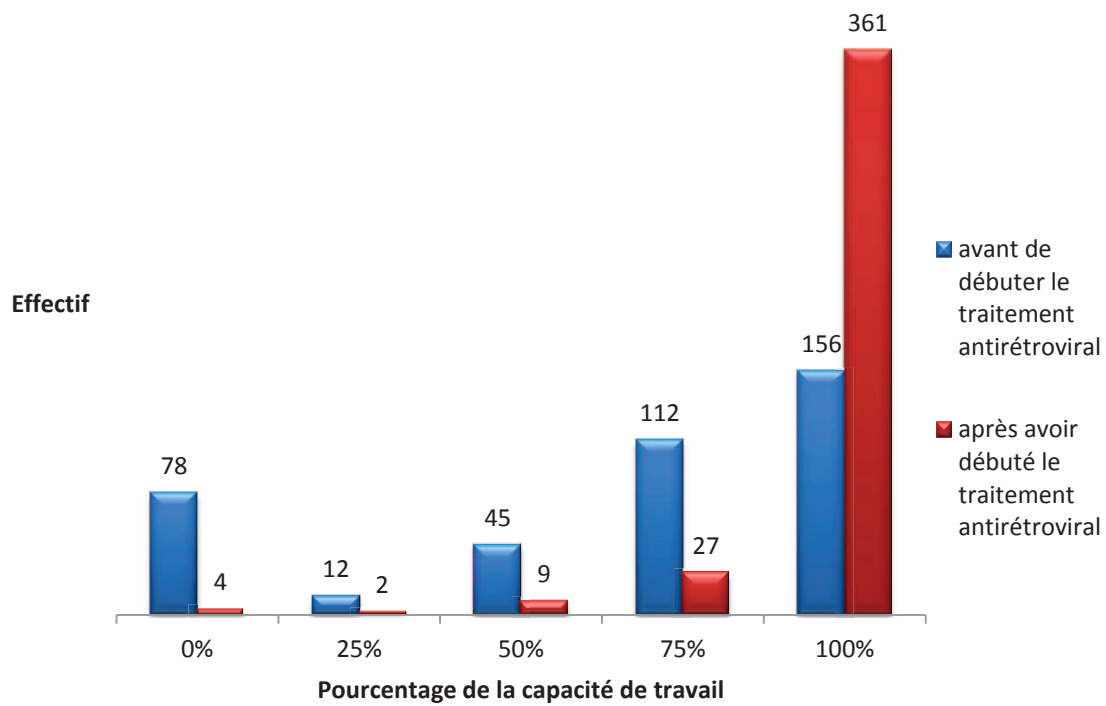


Figure 4.8. Comparaison de la capacité de travail avant et après avoir débuté le TAR

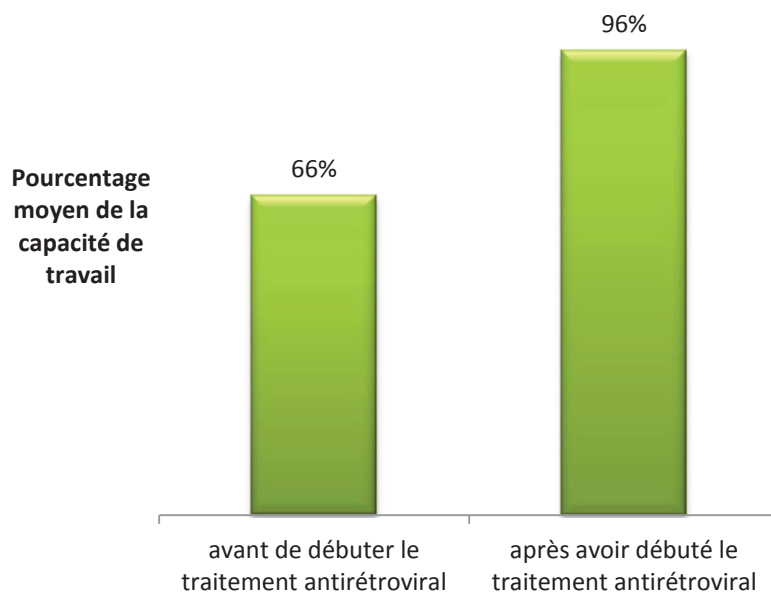


Figure 4.9. Pourcentage moyen de capacité de travail avant et après avoir débuté le TAR

Selon le pourcentage moyen de capacité de travail, la perte de productivité journalière moyenne avant et après le début du traitement antirétroviral est respectivement de 34% et de 4%. Nous avons opté pour une évaluation du coût minimum de la perte de productivité journalière des patients avant et après le début du traitement en tenant compte du salaire minimum interprofessionnel garanti (SMIG) en Côte d'Ivoire. Ce SMIG est de 36.607 FCFA pour 40 heures de travail hebdomadaire. Cela est dû au fait que nous n'avons pas pu estimer le revenu mensuel de chaque patient au cours de notre enquête. Ainsi à partir du SMIG et sur la base de 8 heures de travail par jour, le salaire journalier est estimé à 1830,35 FCFA. La valorisation du coût minimum de la perte de productivité journalière est de 622,32 FCFA (1,24 USD) et de 73,21 FCFA (0,15 USD) respectivement avant et après le début du traitement antirétroviral à Abidjan. En considérant 5 jours de travail hebdomadaire, le nombre de jours valorisés par an est estimé à 260. Le coût minimum de la perte de productivité annuelle est de 161803,2 FCFA (323,6 USD) et de 19034,6 FCFA (38 USD) respectivement avant et après le début du traitement antirétroviral à Abidjan. Dans le cadre de l'évaluation du coût de traitement des infections opportunistes pour chaque état de santé de notre modèle en fonction du taux de CD4, nous avons d'abord déterminé le coût de chaque infection en fonction de son incidence mensuelle selon la méthodologie employée par Gable et al. dans leur étude [Gable 1996]. Ensuite nous avons considéré qu'à l'état de santé « sans sida » correspondraient ces infections de gravité moindre (infection bactérienne moins grave, infection fongique moins grave, autre infection moins grave) quelque soit le niveau du taux de CD4 et en présence ou en absence de traitement. Nous avons aussi considéré qu'à l'état de santé « sida » et en absence de traitement ARV, surviennent des infections assez sévères et définissant l'état sida telles que infection bactérienne grave, infection fongique grave, tuberculose, isosporose, toxoplasmose cérébrale, mycobactéries atypiques, autres infections graves. Dans l'évaluation du coût de ces infections dans cet état en absence de traitement ARV, nous avons exclu les NTM (Non-Tuberculous Mycobacteria ou mycobactéries atypiques non tuberculeuses) au taux de $CD4 > 200/mm^3$ conformément à l'incidence nulle de cette pathologie à ce niveau de taux de CD4. Par contre aux taux de CD4 de $0-50/mm^3$ et de $51-200/mm^3$ cette infection a été considérée. Dans le cadre de l'estimation des coûts des infections opportunistes nous nous sommes limitées pour le taux de $CD4 > 200/mm^3$ aux données liées au niveau de taux de CD4 compris entre 201 et $500/mm^3$ car de nombreux patients débutent le traitement au taux de $CD4 \leq 350/mm^3$ (97,8% dans l'étude clinique de notre thèse). A l'état de santé « sida » en présence de traitement ARV, nous avons retenu dans l'estimation du coût des infections opportunistes, celles qui dont la survenue n'est pas

synonyme d'échec du traitement ARV. Étant donné que nous sommes dans le cadre de l'évaluation des traitements antirétroviraux, nous considérons que les infections opportunistes considérées surviennent après l'initiation du traitement. Dans le cas d'un patient à l'état sida qui débute un traitement antirétroviral, les infections opportunistes qui définissent son état clinique sont apparues antérieurement à l'initiation du traitement et ne définissent donc pas un échec du traitement. Nous avons choisi de ne pas valoriser le coût de prise en charge de ces infections antérieures à l'initiation du traitement car ce coût surestimerait les coûts médicaux directs au cours du traitement ARV et rapprocherait ces coûts à ceux d'un patient à l'état sida sans traitement ARV. Dans la valorisation des coûts, les infections opportunistes considérées après l'initiation du traitement ARV chez les patients à l'état sida, ne définissent pas l'échec du traitement ARV. Nous émettons l'hypothèse qu'il ne s'agit pas de nouvelle pathologie (ou pathologie récidivante) définissant un stade 4 de l'OMS ou un stade C (CDC 1993). Les pathologies opportunistes considérées sont celles qui pourraient survenir dans les six premiers mois du traitement ou incluent dans le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS). Il est nécessaire de rappeler que nous évaluons les traitements ARV de première ligne et que l'évocation d'un échec thérapeutique dans l'horizon temporel retenu, serait synonyme du passage au traitement de deuxième ligne qui ne rentre pas dans le cadre de notre étude. Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) est un ensemble de signes cliniques et de symptômes faisant suite à la récupération des capacités à élaborer une réponse inflammatoire suite à l'amélioration des compétences immunologiques [Robertson 2006]. Dans un contexte de restauration immunitaire, l'IRIS peut se présenter sous la forme de signes et de symptômes non perceptibles cliniquement avant le traitement, d'une infection opportuniste non identifiée, d'un amoindrissement paradoxal de la réponse au traitement dans les semaines qui suivent son initiation, ou d'une maladie auto-immune comme la maladie de Graves (hyperthyroïdie). On a signalé des IRIS associés à de nombreux types d'infections et à de nombreuses pathologies inflammatoires liées au VIH [Breton 2004, Shelburne 2002]. Les phénomènes d'IRIS sont le plus souvent associés à une maladie mycobactérienne (tuberculose ou complexe *Mycobacterium avium*) ou une cryptococcose. Certains IRIS sont modérés et disparaissent sans traitement. D'autres sont sévères et peuvent mettre en jeu le pronostic vital, par exemple en cas de méningite à cryptocoque ou de tuberculose [Huttner 2004, Vendrely 2005]. La survenue d'une IO nouvelle ou d'une IO récurrente peu après la mise sous TAR n'est ni le signe d'un échec thérapeutique ni une indication pour modifier le traitement. Si possible, il faut continuer le même TAR et traiter l'IO ou la pathologie inflammatoire [Shelburne 2003]. Nous avons donc considéré qu'à l'état de santé «sida » et en maintenant

toujours le traitement ARV de première ligne, correspondraient les infections opportunistes suivantes: infection bactérienne moins grave, infection fongique moins grave, autre infection moins grave, tuberculose et infection bactérienne grave. Le fait de retenir la tuberculose et l'infection bactérienne grave, se justifie aussi par le fait que les maladies bactériennes sont fréquentes et peuvent survenir à un stade précoce d'immunodépression [Grant 1997, Badri 2002a, Holmes 2003, Maartens 2002] et que la tuberculose est la plus fréquente infection opportuniste en Afrique sub-saharienne [Badri 2001]. L'étude de Seyler et al. [Seyler 2003] est un rapport détaillant les taux d'incidence des principales causes de morbidité sévère chez les adultes sous traitement antirétroviral et sous cotrimoxazole en Côte d'Ivoire. Chez leurs patients, les maladies bactériennes ont été les causes les plus fréquentes de l'admission à l'hôpital. Les taux d'incidence de l'ensemble des affections et des affections bactériennes graves ont été similaires à ceux récemment rapportés par leur équipe [Anglaret 2003] chez les adultes recevant le cotrimoxazole mais sans TAR avec un taux médian de CD4 base plus élevé. De façon générale, nous avons conservé les mêmes incidences d'infections opportunistes en présence et en absence de traitement antirétroviral mais l'impact du traitement ARV a été mis en exergue par le fait que ce sont les infections opportunistes de moindre gravité et ne définissant pas un état sida qui surviennent avec le traitement ARV. Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'incidence des affections opportunistes récurrentes est similaire à l'incidence des affections primaires par strate de taux de CD4. En absence de données recueillies sur le nombre de visite médical effectué par an par les patients en absence de traitement (non suivi médicalement), nous avons retenu le nombre de visite effectué par les patients sous ARV dans le cadre du suivi clinique classique. De ce fait le coût du transport par visite devient alors équivalent pour ces deux groupes de patients. Cela est sujet à caution mais a l'avantage de rapprocher ce coût à celui des patients qui sont suivis dans des centres accrédités qui ne sont pas sous traitement antirétroviral (non encore éligibles au traitement antirétroviral). Le coût de la prophylaxie a été valorisé chez les patients sans traitement ARV, surtout à cause des données de littérature recueillies qui dans une grande partie, incluent des patients sans traitement ARV mais sous prophylaxie au cotrimoxazole. Selon les critères d'éligibilité en Côte d'Ivoire et en fonction des recommandations cliniques et immunologiques d'instauration de la prophylaxie au co-trimoxazole nous supposons que nos patients débutent tous la prophylaxie au co-trimoxazole.

Le coût de la numération des cellules CD4 a été valorisé uniquement dans le cas du suivi du traitement ARV; il n'a donc pas été retenu chez les patients sans traitement ARV. La toxicité mineure comprenaient les événements reportés comme probablement ou certainement

imputables au médicament qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Selon l'étude de Goldie et al. [Goldie 2006], les taux d'incidence des événements toxiques avec triméthoprime-sulfaméthoxazole ont été tirés de l'essai ANRS 059 avec l'utilisation des méthodes décrites ailleurs [Yazdanpanah 2005, Anglaret 1999]. Comme les taux d'incidence des événements toxiques mineurs n'ont pas été reportés dans la cohorte ANRS 1203 en Côte d'Ivoire [Seyler 2003], nous avons supposé comme ces auteurs l'ont fait, que la proportion d'événements toxiques mineurs avec le TAR serait semblable à celle liée au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans l'essai ANRS 059 [Anglaret 1999]. Nous avons donc considéré identiques le coût de la toxicité mineure sous cotrimoxazole et le coût de la toxicité mineure sous TAR. Les items et les valeurs de différents coûts colligés sont présentés dans le tableau 4.2. Les incidences mensuelles moyennes des IOs selon le taux de CD4 ainsi que les coûts de traitement de ces IOs en fonction de ces incidences sont présentés dans les tableaux 4.3 et 4.4. Le principe de valorisation des coûts et les coûts déterminés en fonction des états de santé dans chaque option est présentée dans les tableaux 4.5, 4.6 et 4.7 et dans les figures 4.10 et 4.11.

Tableau 4.2. Items et valeurs de différents coûts colligés

Items		Coûts (\$)	sources
Traitement ARV de première ligne (coût annuel)	2INTI+NVP	258,93	Perso*
	2INTI+EFV	370,96	Perso*
	2INTI+IP/r	1306,233	Perso*
Prophylaxie au cotrimoxazole (coût annuel)		14,72	[Yazdanpanah 2005]
Examens de laboratoire à l'initiation du traitement		7,91	[Yazdanpanah 2005], [WHO-CHOICE 2004]
Toxicité mineure [¶] due au cotrimoxazole		8,67	[Yazdanpanah 2005]
Toxicité mineure [¶] due aux ARV		8,67	[Goldie 2006]
Coût de la numération des lymphocytes CD4 par test		25	[MSF 2004]
visite clinique		5,11	[Yazdanpanah 2005], [WHO-CHOICE 2004]
Coût journalier d'hospitalisation		15,22	[Yazdanpanah 2005]
Coût de transport par visite		5,75	Perso*
Coût minimum de la perte de productivité journalière	Sous TAR	0,15	Perso*
	Absence TAR	1,24	Perso*
Soins terminaux		33,92	[Yazdanpanah 2005], [WHO-CHOICE 2004].

1FCFA= 0,002 USD, *ces coûts ont été estimés personnellement et ne proviennent donc pas de la littérature. Coût annuel de visite médicale (5,71 x 4=22,84), frais de transport annuel (5,75 x4=23), frais d'hospitalisation (15,22 x 17= 258,74), coût annuel du test de CD4 (25 x 2= 50).

Tableau 4.3. Incidence mensuelle moyenne des IOs selon le taux de CD4 [Goldie 2006]

Infections Opportunistes (IOs)	Coûts des traitements des IOs	Incidence mensuelle moyenne des IOs (% , selon le strate de taux de CD4)		
		0-50/mm ³	51-200/mm ³	201-500/mm ³
Infections bactériennes graves	89,79	3,36	3,04	1,73
Infections bactériennes moins graves	34,92	8,23	4,40	3,36
Infections fongiques graves	109,74	0,50	0,33	0,17
Infections fongiques moins graves	30,93	3,68	3,84	1,49
Tuberculose	215,49	1,08	1,16	0,58
Isosporose	59,86	0,50	0,75	0,25
Toxoplasmose cérébrale	87,79	0,50	0,33	0,17
Mycobactéries atypiques	62,85	2,06	0,25	0
Autres infections graves	61,85	7,07	6,37	3,28
Autres infections moins graves	34,92	3,52	1,16	1,57

Les infections bactériennes graves comprenaient la pneumonie, l'entérite bactérienne, une bactériémie isolée, et les infections urogénitales invasives. Infections bactériennes moins graves comprenaient les otites-sinusites, les infections uro-génitales non invasives, et l'abcès de la peau, l'érysipèle, ou une infection bactérienne cutanée. Les infections fongiques graves comprenaient l'infection cryptococcique et la candidose œsophagienne. Les infections fongiques moins graves comprenaient la candidose buccale, la candidose vaginale, la stomatite angulaire et l'onychomycose. Les autres affections graves comprenaient d'autres événements des stades cliniques 3 et 4 de l'OMS et autres événements nécessitant une hospitalisation ou conduisant à la mort [Yazdanpanah 2005, Anglaret 1999, Losina 2002].

Tableau 4.4. Coût moyen mensuel des IOs déterminé à partir de leur incidence mensuelle selon le taux de CD4 [inspiré de Goldie 2006]

Infections Opportunistes (IOs)	Coût moyen mensuel des IOs selon le strate de taux de CD4 (\$)		
	0-50/mm ³	51-200/mm ³	201-500/mm ³
Infections bactériennes graves	3,01	2,73	1,55
Infections bactériennes moins graves	2,87	1,54	1,17
Infections fongiques graves	0,55	0,36	0,19
Infections fongiques moins graves	1,14	1,19	0,46
Tuberculose	2,33	2,5	1,25
Isosporose	0,3	0,45	0,15
Toxoplasmose cérébrale	0,44	0,29	0,15
Mycobactéries atypiques	1,3	0,16	0
Autres infections graves	4,37	3,94	2,03
Autres infections moins graves	1,23	0,4	0,55

Tableau 4.5. Autres coûts valorisés en dehors des ARV selon l'état clinique et le taux de CD4

			traitement des infections opportunistes	Prophy- laxie au cotrimoxa- zole	Examens de labora- toire à l'initiation du traitement	Toxicité mineure¶ due au cotrimox azole	Toxicité mineure¶ due aux ARV	Test de numé- ration des lympho- cytes CD4	Visite médicale	Jour d'hospi- talisation	transport par visite	Soins termi- naux	perte minimum de productivité journalière
Absence ART	Sans sida	0-50/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	✓	-	✓
		51- 200/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	✓	-	✓
		>200/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	-	✓	-	✓
	sida	0-50/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	✓	✓
		51- 200/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	-	✓
		>200/mm ³	✓	✓	-	✓	-	-	✓	✓	✓	-	✓
ART	Sans sida	0-50/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
		51- 200/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
		>200/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
	sida	0-50/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	1	✓
		51- 200/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓
		>200/mm ³	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓

✓ : item de coût pris en compte ; - : item de coût non pris en compte

Tableau 4.6. Coûts des TAR et autres coûts au cours du traitement

Etat clinique	Taux de CD4 base	Total autres coûts en dehors des ARV	Traitement ARV première ligne (coût annuel)			
			Coût annuel moyen ART standard de première ligne*	2INTI+NVP	2INTI+EFV	2INTI+IP/r
Sans sida	0-50/mm ³	236,69	315	258,93	370,96	1306,23
	51-200/mm ³	211,37	315	258,93	370,96	1306,23
	>200/mm ³	199,97	315	258,93	370,96	1306,23
sida	0-50/mm ³	300,77	315	258,93	370,96	1306,23
	51-200/mm ³	274,13	315	258,93	370,96	1306,23
	>200/mm ³	233,57	315	258,93	370,96	1306,23

*ART standard de première ligne [(coût_{2INTI+NVP} + coût_{2INTI+EFV})/2=258,93+370,96=315]

Tableau 4.7. Coûts globaux en absence et en présence de TAR

Etat clinique	Taux de CD4 base	Absence TAR	Coût global annuel avec TAR standard de première ligne*			
			Coût global annuel avec TAR standard de première ligne*	Coût global annuel avec 2INTI+NVP	Coût global annuel avec 2INTI+EFV	Coût global annuel avec 2INTI+IP/r
Sans sida	0-50/mm ³	455,71	551,69	495,62	607,65	1542,92
	51-200/mm ³	430,39	526,37	470,3	582,33	1517,6
	>200/mm ³	396,15	514,97	458,9	570,93	1506,2
sida	0-50/mm ³	833,09	615,77	559,7	671,73	1607
	51-200/mm ³	776,73	589,13	533,06	645,09	1580,36
	>200/mm ³	715,41	548,57	492,5	604,53	1539,8

Coût global annuel moyen 2INTI+NVP : état « sans sida » (495,62+470,3+458,9/3=474,94) ; état « sida » (559,7+533,06+492,5=528,42). Coût global annuel moyen 2INTI+EFV : état « sans sida » (607,65+582,33+570,93/3=586,97) ; état « sida » (671,73+645,09+604,53/3=640,45). Coût global annuel moyen 2INTI+IPr : état « sans sida » (1542,92+1517,6+1506,2/3=1522,24) ; état « sida » (1607+1580,36+1539,8/3=1575,72).

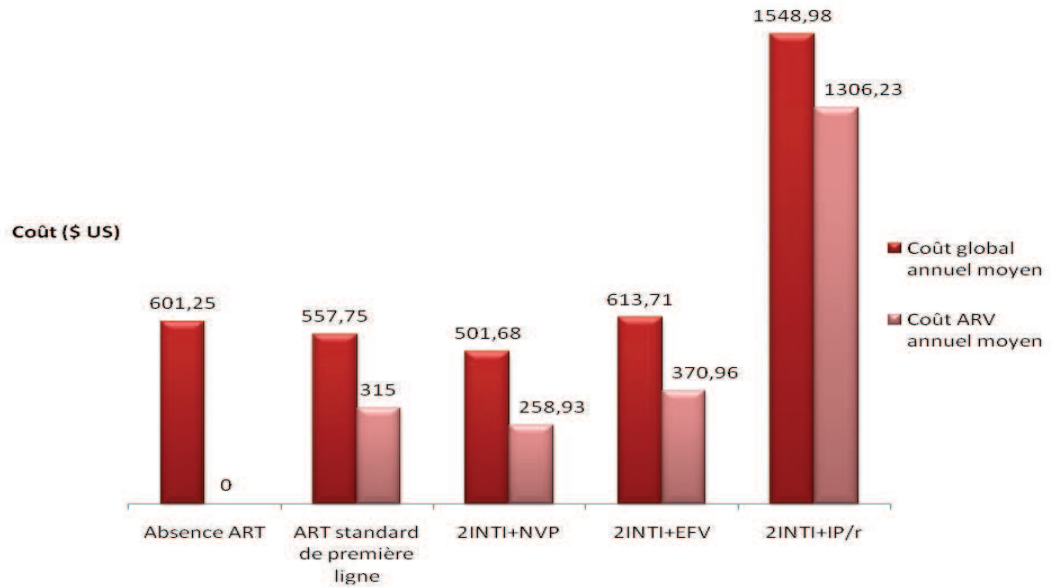


Figure 4.10. Part ART dans le coût global annuel moyen estimé selon l'option thérapeutique chez tous les patients. (Coût global annuel moyen = \sum coût annuel par strate de CD4 selon l'état de santé/6)

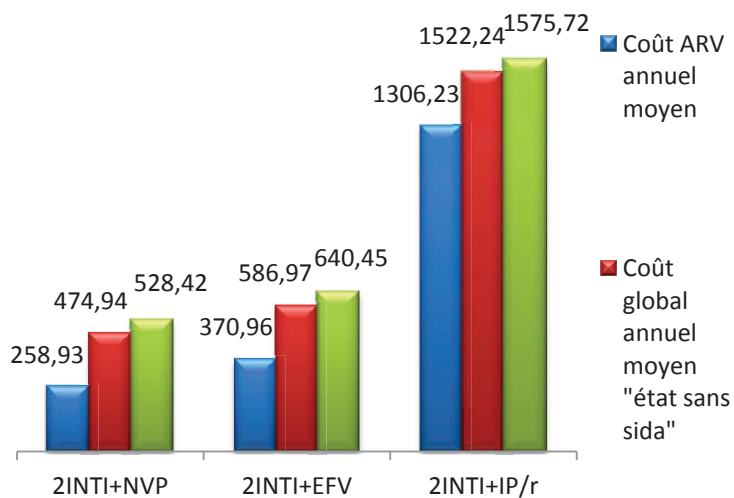


Figure 4.11. Coût global annuel moyen des états de santé « sans sida » et « sida » selon les régimes ARV de première ligne (Coût global annuel moyen « sans sida » = \sum coût annuel par strate de CD4 selon l'état « sans sida »/3 ; Coût global annuel moyen « sida » = \sum coût annuel par strate de CD4 selon l'état « sida »/3)

4.6. Résultats et commentaires

Nous avons procédé à différentes simulations de cohorte avec un effectif de patients équivalent à 1000 dans chaque cas avec le logiciel Tree-age Pro software (Williamstown, USA). Dans la première évaluation, ces patients sont répartis selon leur état clinique (état « sans sida » ou état « sida ») dans chaque strate de taux de CD4 conformément aux proportions provenant de notre enquête clinique. Dans la seconde évaluation, 1000 patients de la cohorte sont repartis selon leur proportion dans chaque état de santé « sans sida » et « sida » : ces proportions provenant de notre enquête clinique sur l'ensemble des patients indifféremment de leur taux de CD4 base. L'ICER (incremental cost-effectiveness ratio ou ratio coût-efficacité différentiel) a été déterminé pour apprécier sur le plan pharmaco-économique, le TAR standard de première ligne et les autres régimes ARV de première ligne. L'ICER a déterminé dans le cas où cela était applicable c'est-à-dire par exemple lorsqu'aucune option thérapeutique n'était dominante par rapport à l'autre.

4.6.1. Résultats de l'évaluation pharmaco-économique du TAR standard de première ligne selon le taux de CD4 base

4.6.1.1. Résultats des simulations dans l'évaluation du TAR standard de première ligne selon le taux de CD4 base

Les graphiques liés aux différentes simulations sont présentés ci-dessous (figure 4.12 à figure 4.23) : il s'agit des courbes d'évolution des patients selon l'état de santé et de courbes de survie des patients selon le taux de CD4 base et selon l'option. Il s'agit également des courbes des *rewards* cumulés (coûts et utilités) des patients.

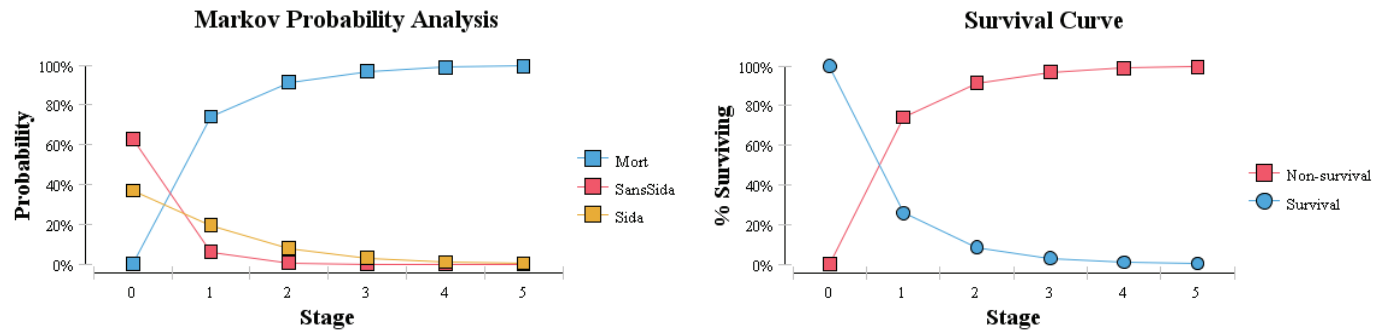


Figure 4.12. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec l'option « TAR standard de première ligne »

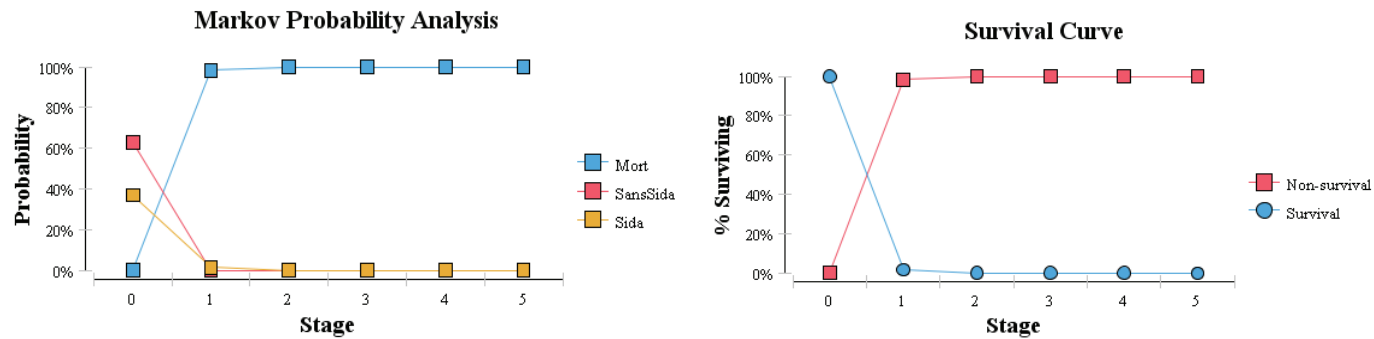


Figure 4.13. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec l'option « absence de TAR »

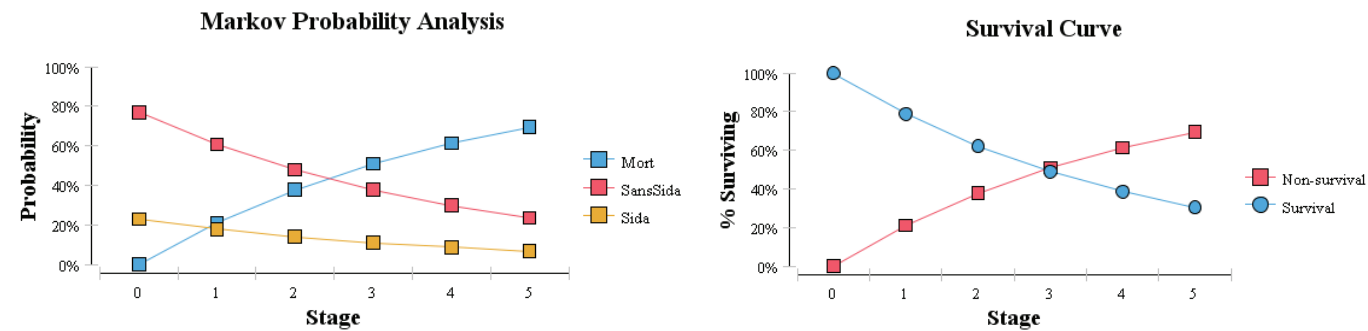
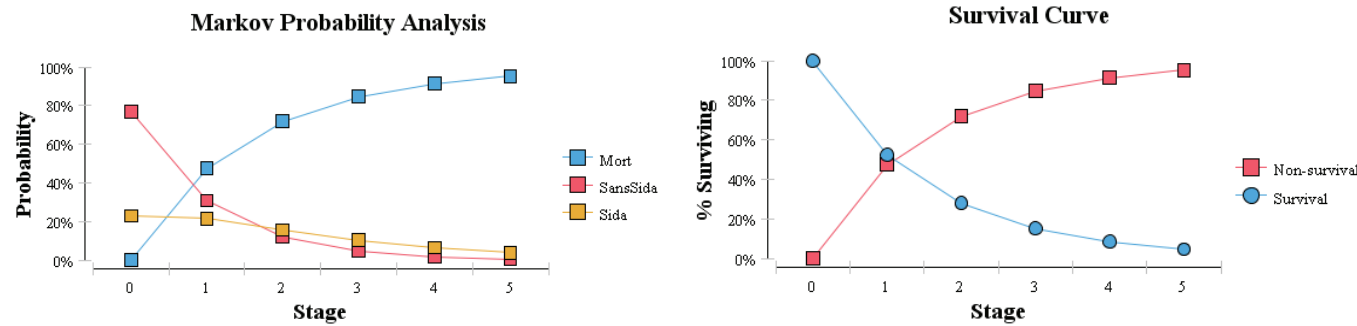
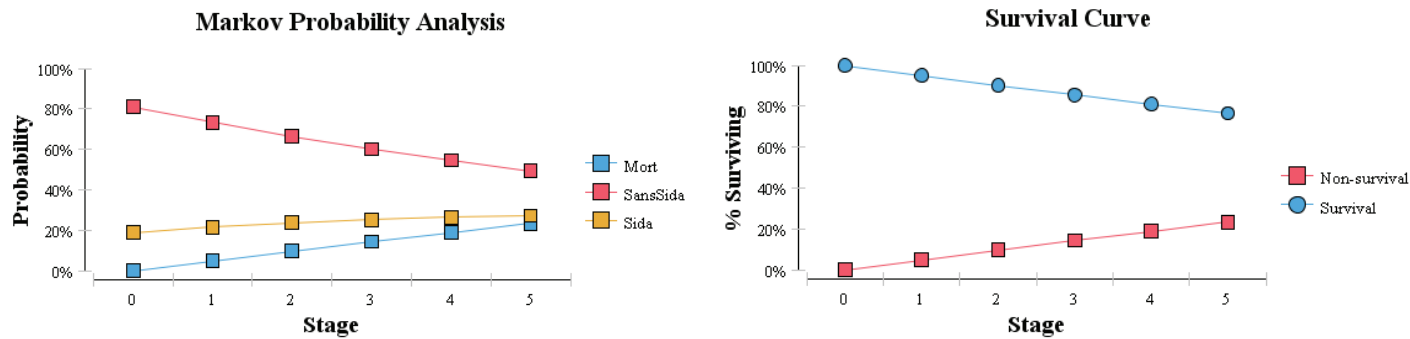
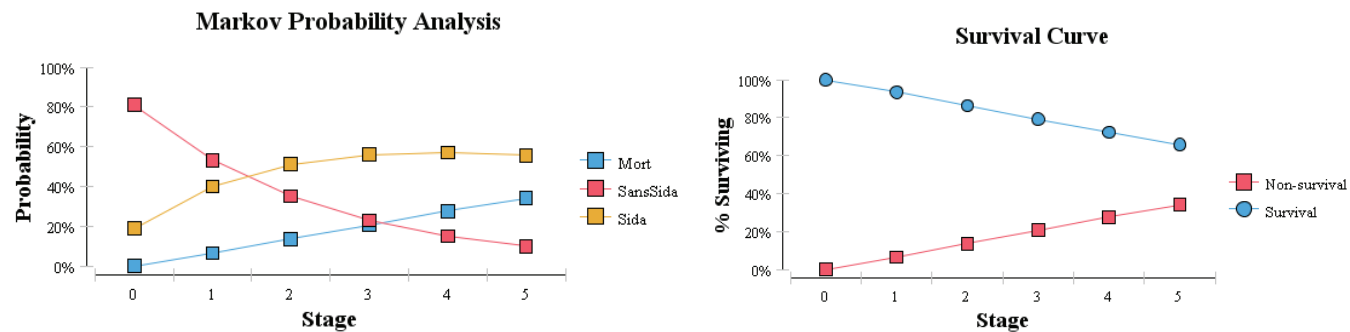


Figure 4.14. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec l'option « TAR standard de première ligne »

Figure 4.15. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base de 51-200/mm³ avec l'option « absence de TAR »Figure 4.16. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base >200/mm³ avec l'option « TAR standard de première ligne »Figure 4.17. Courbes d'évolution et de survie des patients au taux de CD4 base >200/mm³ avec l'option « absence de TAR »

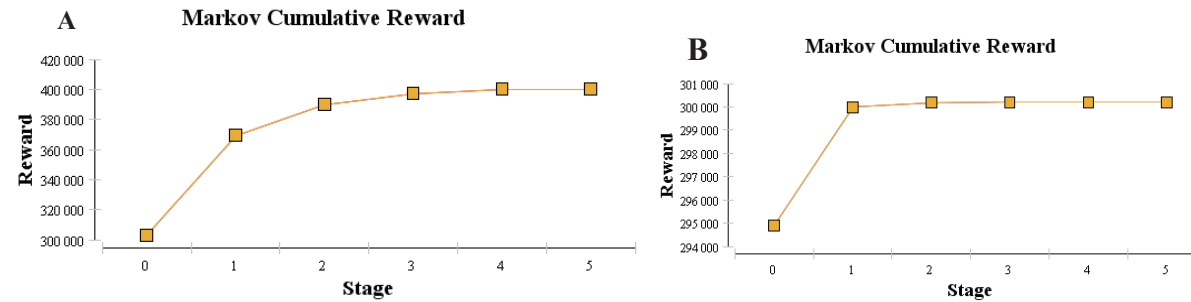


Figure 4.18. Courbes des *rewards* cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

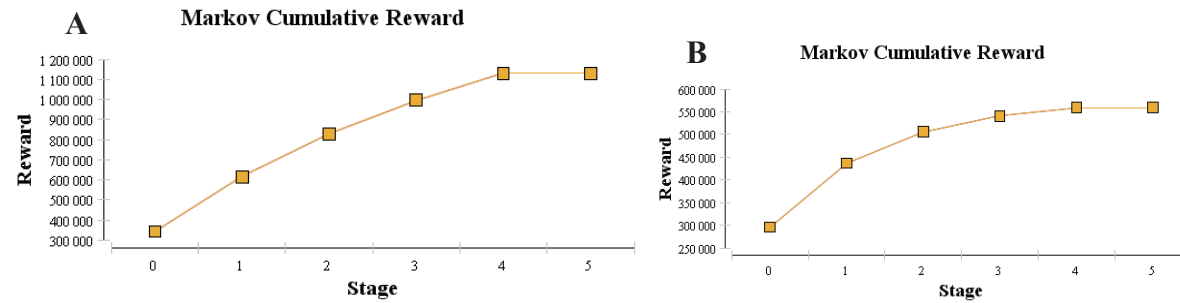


Figure 4.19. Courbes des *rewards* cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

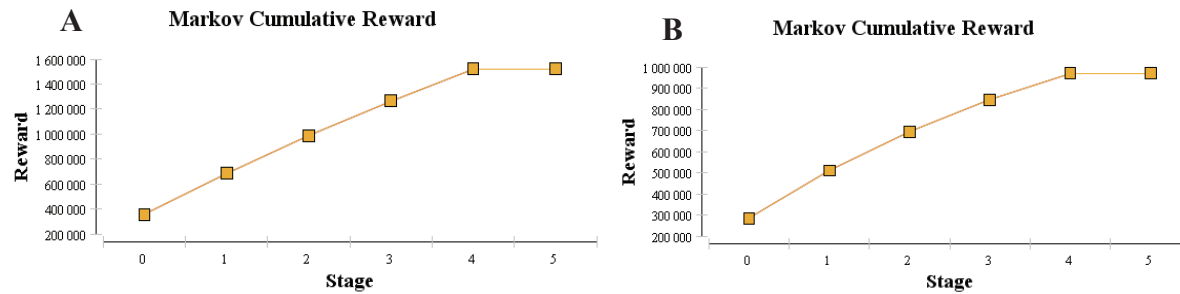


Figure 4.20. Courbes des *rewards* cumulés (coûts) des patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

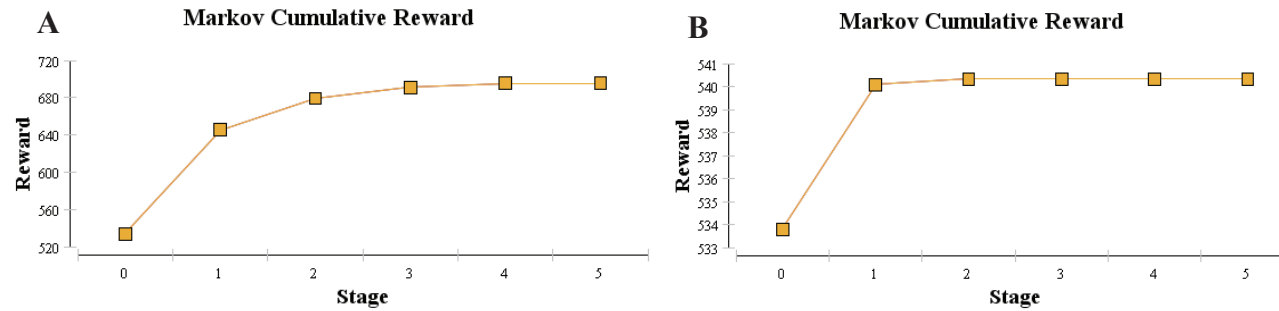


Figure 4.21. Courbes des *rewards* cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

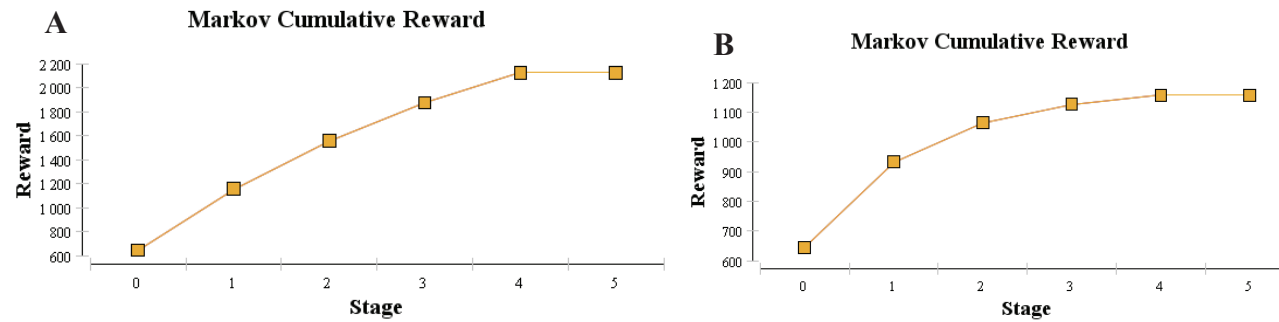


Figure 4.22. Courbes des *rewards* cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

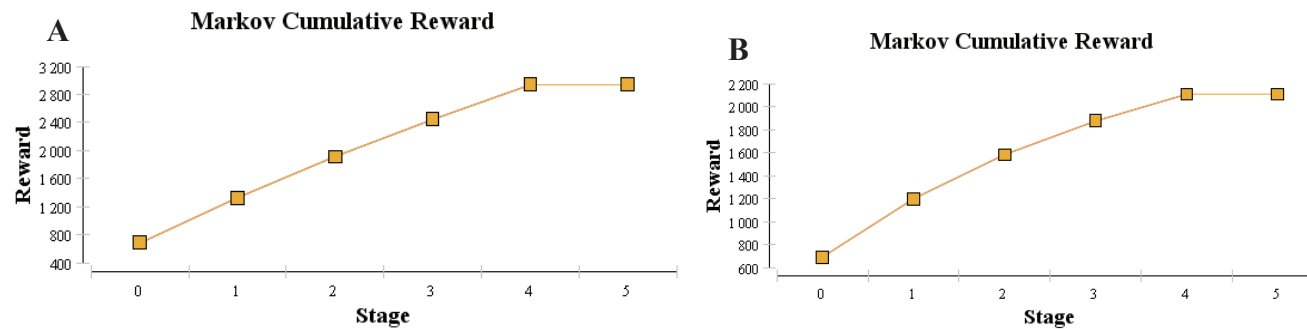


Figure 4.23. Courbes des *rewards* cumulés (utilités) des patients au taux de CD4 base $\geq 200/\text{mm}^3$ avec les options « TAR standard de première ligne (A) » et « absence de TAR (B) »

4.6.1.2. Détermination des ICERs dans l'évaluation du TAR standard de première ligne selon le taux de CD4 base

Les ICERs sont déterminés à 2 et à 5 ans à chaque niveau de taux de CD4 base en considérant les réponses « patient sans sida », « patient vivant » et « année de vie gagnée » (tableaux 4.8 et 4.9).

Tableau 4.8. Principaux résultats des différentes simulations dans l'évaluation du TAR standard de première ligne

Taux de CD4 base	années	Options thérapeutiques	Somme des <i>rewards</i> cumulés (coûts)	patients sans sida	patients survivants	Somme des <i>rewards</i> cumulés (utilités)
≤50/mm ³	2 ans	TAR	369576,37	6	86	645,59
		Absence TAR	299991,02	0	1	540,09
		Différence	69585,35	6	85	105,5
		ICER	-	11597,56/patient sans sida	818,65/patient vivant	659,58/année de vie gagnée
	5 ans	TAR	400103,10	0	5	695,62
		Absence TAR	300194,26	0	0	540,33
		Différence	99908,84	0	5	155,29
		ICER	-	NA	19981,77/patient vivant	643,37/année de vie gagnée
51-200/mm ³	2 ans	TAR	614024,51	480	621	1155,28
		Absence TAR	436903,49	124	281	932,74
		Différence	177121,02	356	340	222,54
		ICER	-	497,53/patient sans sida	520,94/patient vivant	795,90/année de vie gagnée
	5 ans	TAR	1129316,81	236	305	2124,91
		Absence TAR	559366,50	8	48	1156,59
		Différence	569950,31	228	257	968,32
		ICER	-	1600,98/patient sans sida	2217,7/patient vivant	588,60/année de vie gagnée
>200/mm ³	2 ans	TAR	686371,41	665	902	1327,79
		Absence TAR	511404,23	351	864	1200,37
		Différence	174967,18	314	38	127,42
		ICER	-	557,22/patient sans sida	4604,40/patient vivant	1373,15/année de vie gagnée
	5 ans	TAR	1521317,94	494	767	2939,78
		Absence TAR	970678,08	100	443	2107,71
		Différence	550639,86	394	324	832,07
		ICER	-	1397,56/patient sans sida	1699,50/patient vivant	661,77/année de vie gagnée

Tableau 4.9. Récapitulatif des ICER par comparaison du « TAR standard de première ligne » à l' «absence de TAR»

périodes	Taux de CD4 base	ICER (\$/patient sans sida)	ICER (\$/patient vivant)	ICER (\$/année de vie gagnée)
2 ans	$\leq 50/\text{mm}^3$	11597,56	818,65	659,58
	51-200/ mm^3	497,53	520,94	795,90
	$>200/\text{mm}^3$	557,22	4604,40	1373,15
5 ans	$\leq 50/\text{mm}^3$	NA	19981,77	643,37
	51-200/ mm^3	1600,98	2217,7	588,60
	$>200/\text{mm}^3$	1397,56	1699,50	661,77

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, NA: non applicable

-Analyse coût-efficacité du TAR standard de première ligne à 2 ans selon le taux de CD4 base

Au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$, le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par année de vie gagnée (659,58\$) que par patient vivant (818,65\$) à deux ans. Ce traitement est hautement moins coût-efficace pour la réponse « patient sans sida » dans ce contexte d'immunodépression profonde (11597,56\$) à cet horizon temporel. Le TAR standard de première ligne est non efficient, lorsqu'il est initié à un taux de CD4 très bas, il engendre des coûts de prise en charge importants mais la réduction de la progression vers l'état sida constitue une réponse thérapeutique maigre déjà à court terme. Au taux de CD4 base de 51-200/ mm^3 , le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par patient sans sida (497,53\$) que par patient vivant (520,94\$) et par année de vie gagnée (795,90\$) à deux ans. Au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$, le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par patient sans sida (557,22\$) que par année de vie gagnée (1373,15\$) à deux ans. Ce traitement est encore moins coût-efficace par patient vivant à l'horizon temporel de deux ans (4604,40\$).

-Analyse coût-efficacité du TAR standard de première ligne à 5 ans selon le taux de CD4 base

Au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$, le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par année de vie gagnée (643,37\$) que par patient vivant (19981,77\$) à cinq ans. A 5 ans et à ce niveau de taux de CD4, l'ICER n'est pas applicable car le différentiel d'efficacité est nul. Les conséquences des deux options sont identiques et nulles ; la réponse thérapeutique escomptée (patient sans sida) n'est pas atteinte avec le TAR, de même qu'avec l'option «absence de TAR ». Aux conséquences identiques, le TAR engendre des ressources plus importantes que l'option «absence de TAR ». Dans un objectif de minimisation des coûts, nous dirons simplement que le TAR n'est pas efficient à 5 ans et à ce niveau de taux de CD4 avec l'objectif de réduction de la progression de la maladie; mais nous ne portons pas dans un souci d'éthique le choix sur l'option «absence de TAR ». Au taux de CD4 base de 51-200/ mm^3 , le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par année de vie gagnée

(588,60\$) que par patient sans sida (1600,98\$) à cinq ans. Ce traitement est encore moins coût-efficace par patient vivant à l'horizon temporel de cinq ans (2217,7\$). Au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$, le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace par année de vie gagnée (661,77\$) que par patient sans sida (1397,56\$) à cinq ans. Ce traitement est encore moins coût-efficace par patient vivant à l'horizon temporel de cinq ans (1699,50\$).

-Analyse coût-efficacité du TAR standard de première ligne à 2 ans selon la réponse clinique

Le TAR standard de première ligne est largement inefficace chez les patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ si nous considérons la réduction de la progression de la maladie à court terme. L'instauration du TAR est hautement désavantageuse sur le plan clinique et économique à ce niveau de taux de CD4 base après deux ans. Par la réponse « patient sans sida », le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ à deux ans (497,53\$ vs 557,22\$). Avec la réponse « patient vivant », le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ à deux ans (520,94\$ vs 818,65\$). En cas d'immunodépression profonde, les ressources engendrées pour la survie d'un patient sont plus importantes qu'à des niveaux de taux de CD4 relativement moins bas. Comparativement à des niveaux de taux de CD4 plus bas, le TAR est beaucoup moins coût-efficace au taux de CD4 $>200/\text{mm}^3$ par « patient vivant » à court terme. En considérant la réponse « année de vie gagnée », le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace au taux de CD4 base $\leq 200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ à deux ans.

-Analyse coût-efficacité du TAR standard de première ligne à 5 ans selon la réponse clinique

En considérant la réponse « patient sans sida », le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ à 5 ans (1397,56\$ vs 1600,98\$). En considérant la réponse « patient vivant », le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$ à cinq ans (1699,5\$ vs 2217,7\$). Ce traitement est hautement inefficace pour la survie des patients au taux de CD4 $\leq 50/\text{mm}^3$ à 5 ans (19981,77\$). En considérant la réponse « année de vie gagnée », le TAR standard de première ligne est relativement plus coût-efficace au taux de CD4 base $\leq 200/\text{mm}^3$ comparativement au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$ à cinq ans.

-Analyse coût-efficacité du TAR standard de première ligne à chaque niveau de taux de CD4 base selon l'horizon temporel (2 ans ou 5 ans)

Globalement, le TAR standard de première ligne n'est pas efficient à 2 ans ou à 5 ans en considérant la réponse liée à la progression de la maladie au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$. En considérant la survie des patients, ce traitement est hautement inefficace à 5 ans qu'à 2 ans à ce même niveau de taux de CD4. Le TAR est relativement plus coût-efficace à 5 ans qu'à 2 ans par année de vie gagnée dans ce contexte d'immunodépression profonde. Le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace à 2 ans qu'à 5 ans en considérant les réponses « patient sans sida » et « patient vivant » au taux de CD4 base de $51-200/\text{mm}^3$. Cependant par « année de vie gagnée », ce traitement est plus coût-efficace à 5 ans qu'à 2 ans à ce même niveau de taux de CD4. Le TAR standard de première ligne est plus coût-efficace à 5 ans qu'à 2 ans en considérant les réponses « patient vivant » et « année de vie gagnée » au taux de CD4 base $>200/\text{mm}^3$. Cependant par patient sans sida, ce traitement est plus coût-efficace à 2 ans qu'à 5 ans à ce même niveau de taux de CD4.

4.6.2. Résultats de l'évaluation pharmaco-économique des régimes ARV de première ligne

4.6.2.1. Résultats des simulations de l'évaluation des régimes ARV de première ligne

Les graphiques liés aux différentes simulations sont présentés ci-dessous (figure 4.24 à figure 4.28): il s'agit des courbes d'évolution des patients selon l'état de santé et de courbes de survie des patients par régime ARV. Il s'agit également des courbes des *rewards* cumulés (coûts et utilités) des patients.

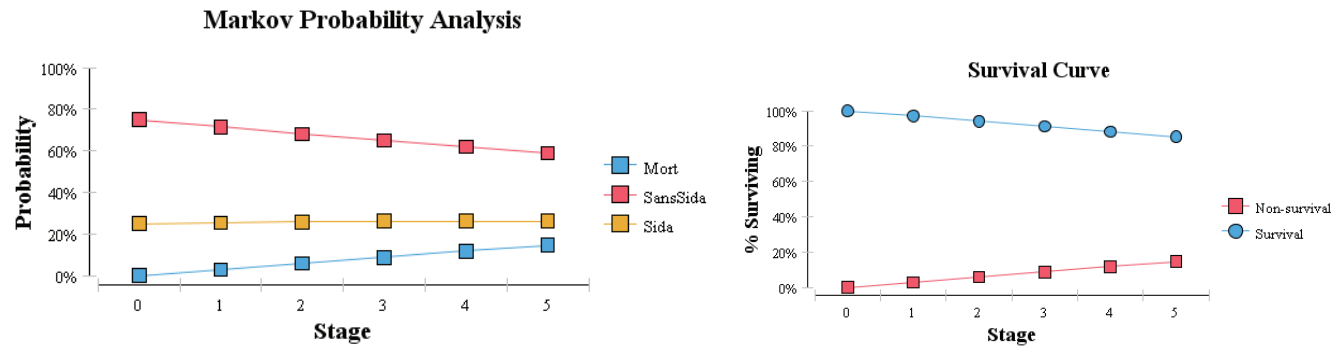


Figure 4.24. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+NVP »

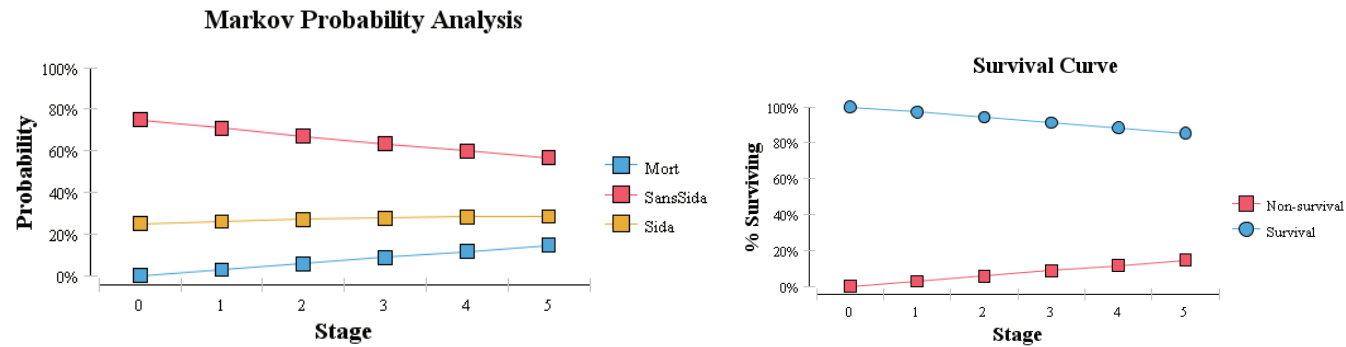


Figure 4.25. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+EFV »

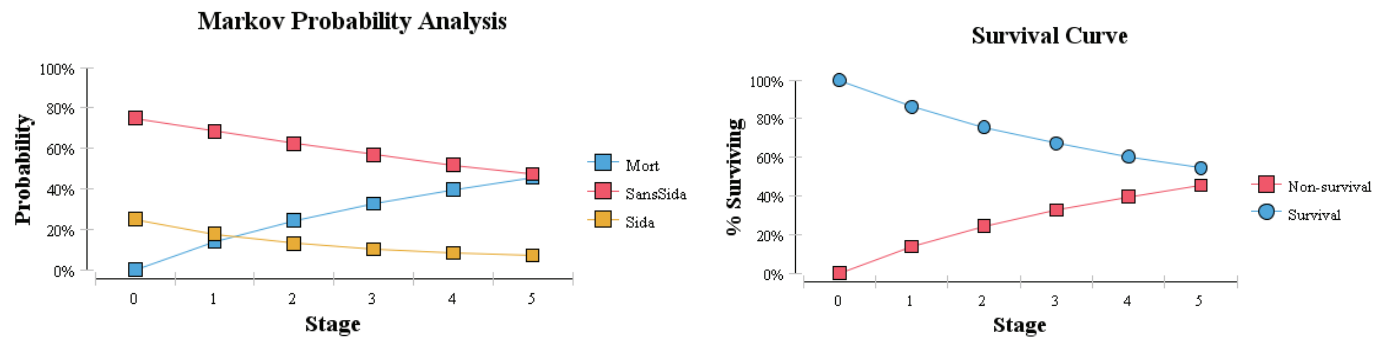


Figure 4.26. Courbes d'évolution et de survie des patients avec l'option « 2INTI+IP/r »

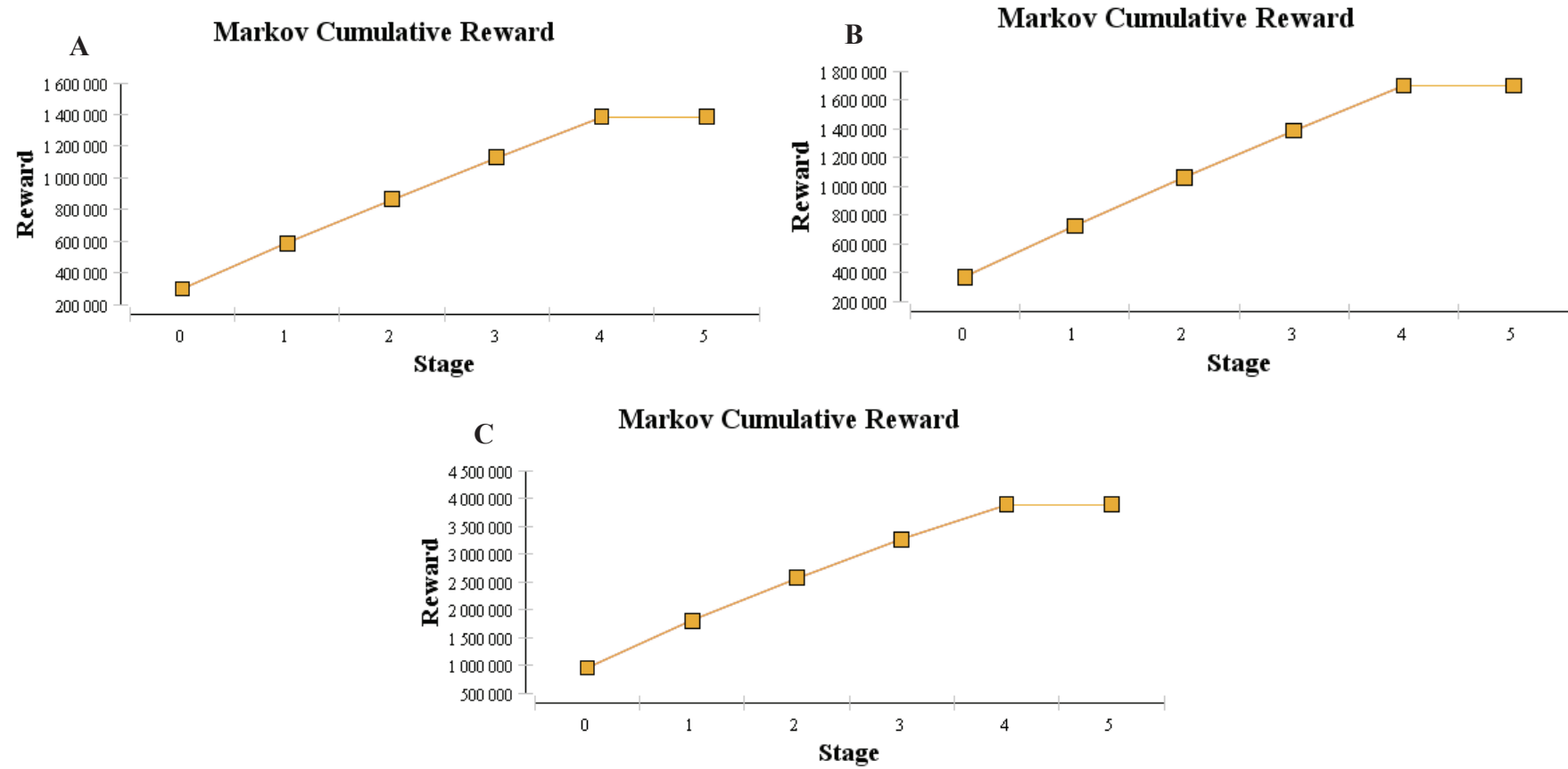


Figure 4.27. Courbes des *rewards* cumulés (coûts) des patients avec les options «2INTI+NVP (A)», «2INTI+EFV (B)» et «2INTI+IP/r (C)»

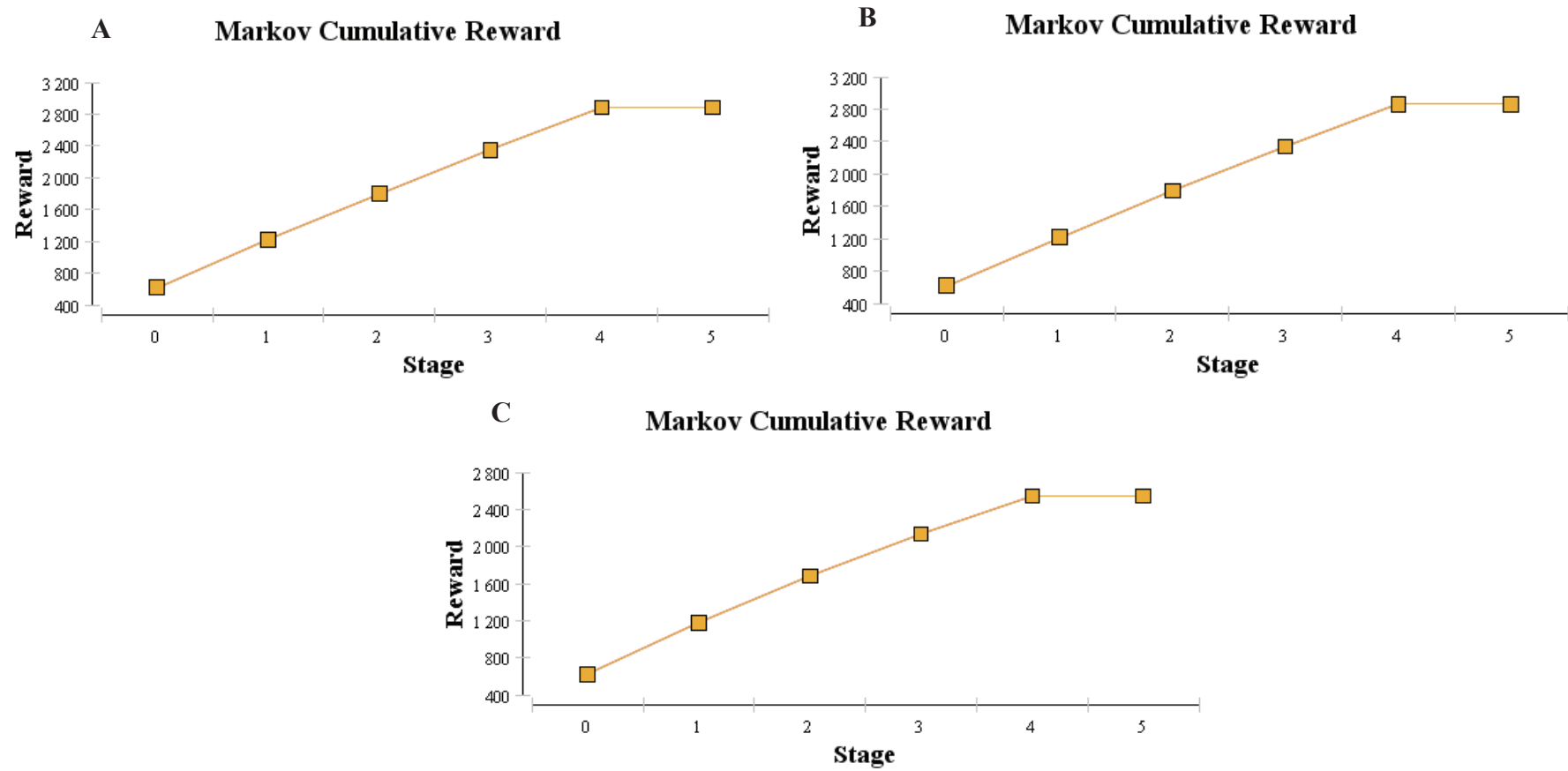


Figure 4.28. Courbes des *rewards* cumulés (utilités) des patients avec les options «2INTI+NVP (A)», «2INTI+EFV (B)» et «2INTI+IP/r (C)»

4.6.2.2. Détermination des ICERs dans l'évaluation des régimes ARV de première ligne

Les ICERs sont déterminés à 2 et à 5 ans à chaque niveau de taux de CD4 base en considérant les réponses « patient sans sida », « patient vivant » et « année de vie gagnée » (tableaux 4.10 et 4.11).

Tableau 4.10. Principaux résultats des différentes simulations dans l'évaluation des régimes ARV de première ligne

Options thérapeutiques comparées	Périodes	Options thérapeutiques	Somme des <i>rewards</i> cumulés (coûts)	des patients sans sida	patients survivants	Somme des <i>rewards</i> cumulés (utilités)
2INTI+EFV vs 2INTI+NVP	2 ans	2INTI+EFV	724377,04	671	942	1222.44
		2INTI+NVP	588542,71	681	941	1224.96
		Différence	135834,33	-10	≈ 0*	-2.52
		ICER	-	<0 (dominé)	NA	<0 (dominé)
	5 ans	2INTI+ EFV	1696351,97	568	853	2859.44
		2INTI+NVP	1386511,63	590	853	2883.02
		Différence	309840,34	-22	0	-23.58
		ICER	-	<0 (dominé)	NA	<0 (dominé)
2INTI+IPr vs 2INTI+NVP	2 ans	2INTI+IPr	1805231,32	624	756	1182.15
		2INTI+NVP	588542,71	681	940	1224.96
		Différence	1216688,61	-57	-184	-42.81
		ICER	-	<0 (dominé)	<0 (dominé)	<0 (dominé)
	5 ans	2INTI+IPr	3884394,32	473	544	2545.21
		2INTI+NVP	1386511,63	590	853	2883.02
		Différence	2497882,69	-117	-309	-337.81
		ICER	-	<0 (dominé)	<0 (dominé)	<0 (dominé)

* nous considérons que le nombre de survivants à cette période est équivalent pour les deux options ; NA : ICER non applicable

Tableau 4.11. Récapitulatif des ICER par comparaison de «2INTI+EFV» et « 2INTI+IPr » à «2INTI+NVP »

Options thérapeutiques comparées	périodes	ICER (\$/patient sans sida)	ICER (\$/patient vivant)	ICER (\$/année de vie gagnée)
2INTI+EFV vs 2INTI+NVP	2 ans	<0 (dominé)	NA	<0 (dominé)
	5 ans	<0 (dominé)	NA	<0 (dominé)
2INTI+IPr vs 2INTI+NVP	2 ans	<0 (dominé)	<0 (dominé)	<0 (dominé)
	5 ans	<0 (dominé)	<0 (dominé)	<0 (dominé)

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, NA: non applicable

L'option « 2INTI+NVP » domine l'option « 2INTI+EFV » qui est plus coûteuse et moins efficace pour la réponse « patients sans sida » à deux ans. A cet même horizon temporel, la réponse « patients survivants » est équivalente pour les deux options: par conséquent pour une minimisation de coûts, l'option « 2INTI+NVP » est préférable. Globalement, l'option «2INTI+NVP» est plus efficiente que l'option « 2INTI+EFV » pour les réponses « patients sans sida » et « patients survivants ». A 5 ans, le même scénario se présente c'est-à-dire que l'option « 2INTI+NVP » est plus efficiente que l'option «2INTI+EFV» pour la réponse « patients sans sida ». Pour la réponse « patients survivants », les deux options sont équivalentes; par conséquent pour une minimisation des coûts à 5 ans, l'option « 2INTI+NVP » est préférable. Pour la réponse « années de vie gagnées », l'option « 2INTI+NVP » domine modérément sur le plan pharmaco-économique, l'option « 2INTI+EFV » aux différents horizons temporels considérés. En conclusion, l'option « 2INTI+EFV » a une efficacité équivalente ou modérément moindre que l'option « 2INTI+NVP » pour des coûts plus élevés: 2INTI+NVP présente un intérêt pharmaco-économique supérieur à celui de 2INTI+EFV. A 2 ans et à 5 ans, l'option « 2INTI+NVP » est largement plus coût-efficace que l'option « 2INTI+IPr » pour les réponses « patients sans sida », « patients survivants » et « années de vie gagnées ». Par comparaison indirecte, l'option « 2INTI+EFV » présente également plus d'avantages pharmaco-économiques que l'option « 2INTI+IPr ». Cette dernière option ne fait pas partie du TAR standard de première ligne ; nous l'avons considérée comme un TAR de première ligne pour des patients infectés au VIH2 ou VIH1+VIH2 et de surcroît avec un taux médian de CD4 bas (<200/mm³).

4.7. Discussion

La standardisation du TAR de première ligne doit inclure la mise à disposition de schémas thérapeutiques coût-efficaces pour tous les patients quelque soit leur profil immunologique et clinique. Nous mettons ainsi un point d'honneur sur ce critère d'efficience pour la définition du TAR idéal de première ligne dans les pays en développement. La mise en œuvre de mesures visant à l'amélioration de leur ratio coût-efficacité est d'importance cruciale en situation de ressources limitées. Ces mesures ne seront efficaces que si elles reposent sur des résultats d'évaluations pharmaco-économiques nationales. La transposabilité de données pharmaco-économiques d'un pays à un autre est souvent sujette à caution et plus est, ces évaluations sont dans la majorité des cas réalisés dans les pays développés n'ayant pas les mêmes réalités médicales et économiques que celles des pays en développement dans leur système de santé. De nombreux économistes de la santé ont rencontré des difficultés concernant la validité externe d'évaluations économiques dont ils ont tenté de synthétiser les résultats [Bennett 1994, Bonsel 1993, Carrère 1997, Drummond 1992, Johannesson 1992]: les pratiques médicales varient d'un pays à l'autre et d'un contexte à un autre au sein d'un même pays, des traitements peuvent être disponibles dans un pays, mais pas dans un autre (par exemple un médicament peut avoir une Autorisation de Mise sur le Marché uniquement dans certains pays), les prix absolus et les prix relatifs varient d'un pays à l'autre. Avant de pouvoir utiliser les résultats d'évaluations économiques réalisées ailleurs, les décideurs doivent donc s'assurer que ces résultats sont transposables à leur contexte décisionnel [Späth 2001]. Une étude préliminaire exploratoire telle que la notre, ouvre des perspectives pour encourager la mise en œuvre d'évaluations pharmaco-économiques par modélisation plus optimales, plus élaborées et plus complètes dans la prise en charge du VIH/sida dans les pays en développement. En effet notre analyse avait pour principal objectif de mettre en exergue les parties méthodologiques pouvant être sujettes à caution et de présenter les écueils rencontrés dans de telles études que nous voulons être fiables et spécifiques à un contexte de ressources limitées. En effet les résultats de ces études doivent constituer une véritable aide à la prise de décisions utiles à l'amélioration du système de santé en général et en particulier à l'optimisation pharmaco-économique des TAR de première ligne. Néanmoins, les résultats issus de notre étude préliminaire constituent un reflet pharmaco-économique «avant-coureur» des schémas antirétroviraux de première ligne en Côte d'Ivoire qu'il convient d'analyser attentivement en tenant également compte des aspects critiques s'y référant. Le coût annuel du TAR standard de première ligne (ARV uniquement) était de 315\$ dans notre étude ; ce coût est comparable à celui déterminé par Badri et al. [Badri 2006] avec des régimes ARV de

première ligne (322\$). Ces auteurs ont effectué une étude en Afrique sub-saharienne pour évaluer l'efficacité de l'initiation de la multithérapie antirétrovirale à différents taux de CD4 chez des patients naïfs. Une autre étude coût-efficacité en rapport avec la Côte d'Ivoire et réalisée par Goldie et al. [Goldie 2006], a présenté une valeur de 292\$ pour un TAR de première ligne; ce coût est aussi assez proche du notre. Les coûts annuels individuels sont décroissants des taux de CD4 base moins élevés aux taux de CD4 base plus élevés. Il est connu que les coûts varient à différents stades de l'infection au VIH/sida. Les patients qui se présentent tardivement, surtout si plus immunodéprimés, font face à plus de prestations sanitaires avec des coûts plus élevés que ceux des patients qui sont moins immunodéprimés [Mandalia 2002, Krenz 2004]. Gable et al. ont aussi confirmé cette tendance dans une étude [Gable 1996]. Ces auteurs ont noté qu'aux taux élevés de CD4, les coûts de traitement sont principalement dus à la thérapie et non aux maladies opportunistes. Bien que la thérapie initiale soit un facteur de coût principal, les coûts liés au suivi des effets indésirables et à la prophylaxie au cotrimoxazole augmentent lorsque les taux de CD4 baissent. Cependant, lorsque les taux de CD4 baissent, les coûts croissants liés au VIH/sida sont dus au traitement des maladies opportunistes. Ils ont également précisé dans leur étude que la plupart des maladies opportunistes se produisent au taux de CD4 $<50/\text{mm}^3$, et plus de la moitié des coûts totaux se situent dans le dernier stade. Les résultats décrits par Bozette et al. dans une étude, ont aussi montré des coûts mensuels par patient croissants des taux de CD4 élevés au taux les plus bas. Cette tendance au niveau de ces coûts est similaire avec le stade clinique, les patients asymptomatiques présentant des coûts moins importants que ceux des patients paucisymptomatiques et au stade sida [Bozzette 2001]. Dans notre étude les coûts annuels individuels sont également plus importants au stade sida qu'au stade « sans sida ». Les coûts cumulés avec un TAR standard de première ligne sont croissants des taux de CD4 base moins élevés aux taux de CD4 base plus élevés; il en est de même de deux ans à cinq ans après l'initiation de ce traitement. Ce constat a été aussi confirmé dans une analyse coût-efficacité du TAR par Freedberg et al. [Freedberg 2001]. Sendi et al. ont aussi montré que la multithérapie antirétrovirale augmente la survie et les coûts attendus des soins de santé [Sendi 1999]. Le TAR standard de première ligne est largement inefficace chez les patients au taux de CD4 base $\leq 50/\text{mm}^3$ si nous considérons la réduction de la progression de la maladie à court terme (après deux ans).

Alors qu'il est connu que le TAR a un potentiel de réduction de la progression de la maladie en cas d'immunodépression profonde. En effet, Le TAR hautement actif s'est avéré très efficace dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au sida, même chez les

patients atteints d'immunodéficience avancée [Murphy 2001]. L'introduction de la multithérapie antirétrovirale chez les patients à un stade avancé de l'infection au VIH-1 peut accomplir une réduction au tiers de l'incidence du sida et dans un cadre hospitalier pauvres en ressources dans des conditions de ressources limitées, cela assure une répartition efficiente des traitements [Bogaards 2003]. Dans l'étude «Multicenter AIDS Cohort Study », Tarwater et al. ont relevé qu'indépendamment du taux de CD4 base, il y avait une augmentation significative du taux de CD4 au cours des deux premières années après le début de la multithérapie antirétrovirale, suivie d'une stabilisation entre deux et trois ans et demi [Tarwater 2001]. Les deux premières années sont donc cruciales sachant que l'évolution positive des taux de CD4 est corrélée aux bénéfices cliniques du TAR. En effet, l'évolution de ce marqueur immunologique est l'une des variables les plus pronostiques de la progression clinique au cours des traitements antirétroviraux. Quand les taux de CD4 baissent, le taux d'infections opportunistes associées au VIH/sida augmente [Paltiel 1991, Piette 1992, Bozzette 1994, Lynn 1992, Rietmeijer 1993, Wachter 1995]. Il faudra renforcer les séances de counseling au près des patients ayant une immunodépression profonde en ciblant notamment l'optimisation de l'observance thérapeutique pour optimiser les bénéfices cliniques durables à court terme. Dans une étude précédente, nous avons montré que les chances d'obtention d'un gain optimal de CD4 à deux ans ($\geq 250/\text{mm}^3$) était multiplié par près de six chez les patients observants comparativement à l'obtention d'un gain sub-optimal de CD4 ($< 200/\text{mm}^3$). Une autre étude précédente de modélisation de méta-trajectoires a montré une variation inter-classes de trajectoires de CD4 liée au sexe, notamment avec le TAR de première ligne incluant la névirapine [Abrogoua 2011]. Une attention particulière doit être portée sur ces patients pour préciser le genre qui est plus sensible au rapport coût-efficacité pendant ces deux ans. Une meilleure répartition des ressources (si elles ne peuvent pas être réduites), dans la prise en charge globale des patients au taux de CD4 bas pourraient également améliorer les ratios coût-efficacité. Notre étude a montré de façon générale que le TAR standard de première ligne est moins coût-efficace à court terme (2 ans) avec des patients au taux de CD4 base $> 200/\text{mm}^3$ par rapport aux patients avec un taux de CD4 de $51-200/\text{mm}^3$ en considérant les réponses « patient sans sida » et « patient vivant ». Cette tendance s'inverse avec ces mêmes réponses; en effet l'initiation de ce TAR plutôt par rapport au statut immunologique (taux de CD4 $> 200/\text{mm}^3$) est plus coût-efficace qu'à des niveaux plus bas de taux de CD4 ($51-200/\text{mm}^3$) relativement à long terme (5 ans). Selon Badri et al, reporter le traitement au taux de CD4 $< 200/\mu\text{l}$ ($< 200/\text{mm}^3$) permettrait de réduire le coût global du traitement, mais cela devrait être mis en balance avec les avantages cliniques significatifs associés à un traitement

précoce [Badri 2006]. Il est connu que, les avantages cliniques ont augmenté significativement avec l'initiation précoce du traitement. En effet, le faible taux de CD4 est un marqueur important de progression de la maladie et surtout de mortalité [Hogg 2001, Pedersen 1990, Lemp 1994, Bindels 1995, Saah 1994]. Badri et al. ont trouvé que la multithérapie est raisonnablement coût-efficace pour les patients infectés par le VIH en Afrique du Sud, et plus efficace s'il est initié lorsque le taux de CD4 $>200/\mu\text{l}$ ($>200/\text{mm}^3$). [Badri 2006]. Selon ces mêmes auteurs, en raison de l'espérance de vie élevée, les coûts totaux pendant la durée de vie dans le groupe des patients sous multithérapie ARV, ont dépassé ceux des patients sans TAR. Leur étude a confirmé qu'initier le TAR au taux de CD4 de $200\text{-}350/\mu\text{l}$ ($200\text{-}350/\text{mm}^3$) et surtout au-delà de $350/\mu\text{l}$ ($350/\text{mm}^3$) était plus efficace, mais nécessite plus de ressources que de reporter le traitement au taux de CD4 $<200/\mu\text{l}$ ($<200/\text{mm}^3$) [Badri 2006]. Le coût de l'utilisation chronique des antirétroviraux et le suivi immunologique et virologique ainsi que la probabilité d'effets indésirables sont des considérations clés, en particulier lors de l'initiation précoce de la thérapie dans un contexte africain [Zulu 2004]. L'efficacité du TAR à long terme est souhaitée pour un traitement à vie ; il faut par conséquent continuer à encourager le dépistage précoce du VIH/sida pour initier le traitement à des niveaux de CD4 $>200/\text{mm}^3$. En ce qui concerne particulièrement le TAR standard de première ligne, son maintien pendant une durée de cinq est bénéfique pour optimiser son efficacité dans un contexte de ressources limitées, avant un switch pour un TAR de seconde ligne. Toute mesure ou décision médicale et thérapeutique qui renforcerait la durabilité d'une réponse optimale du TAR de première ligne pendant cinq ans au moins est à encourager. Le TAR de première ligne est moins coût-efficace à des niveaux de taux de CD4 plus élevés ($>200/\text{mm}^3$) qu'à des niveaux plus bas ($\leq 200/\text{mm}^3$) avec la réponse « année de vie gagnée » à court terme et à 5 ans. Mais comme nous l'avons souligné, cela s'avère contraire en déterminant les ICERs avec des réponses « patient sans sida » et « patient vivant » à 5 ans. L'efficacité différentielle en terme de « années de vie gagnée » est plus importante au taux de CD4 de $51\text{-}200/\text{mm}^3$ par rapport au taux de CD4 $>200/\text{mm}^3$ à 2 ans et à 5 ans. Les patients à des niveaux relativement bas de CD4 sont plus affectés par le bénéfice de gains en termes d'années de vie gagnée à l'instauration du TAR par rapport à ceux n'étant pas sous TAR avec le même profil immunologique. Par conséquent, les ICERs sont plus sensibles à l'efficacité différentielle (en terme d'années de vie gagnée) plutôt qu'au coût différentiel chez les patients au taux de CD4 bas ($\leq 200/\text{mm}^3$), sachant que les coûts différentiels sont les mêmes en déterminant les ICERs avec les autres réponses considérées dans notre étude. En effet, lorsque les différentiels d'efficacité en termes d'années de vie gagnée augmentent, les ICERs

diminuent avec les mêmes coûts différentiels avec les autres réponses. En considérant les autres réponses (« patient sans sida » et « patient vivant »), les différentiels d'efficacité diminuent avec les mêmes niveaux de coûts différentiels avec les taux de $CD4 \leq 200/mm^3$. Ce qui explique que les ICERs augmentent à ces niveaux de taux de $CD4$ avec ces réponses. Ces constats évoquent le fait qu'à des niveaux de taux de $CD4$ élevés, les patients sans TAR peuvent gagner autant d'années de vie que les patients sous TAR, à condition bien sûr que leurs niveaux de taux de $CD4$ restent toujours élevés (hors des niveaux critiques). Ce qui rend souvent les patients au taux de $CD4 > 350/mm^3$ inéligibles au TAR lorsque leur état clinique n'implique pas des événements classant sida. Mais il convient de souligner que l'instauration du TAR chez les patients au taux de $CD4 > 200/mm^3$ (quelque soit l'état clinique) est une garantie de survie et de réduction de la progression de la maladie. Même si les coûts associés à leur prise en charge sont importants, les bénéfices en termes de patients vivants et de patients sans sida, rendent le TAR efficient à ce niveau de taux de $CD4$. L'option « 2INTI+NVP » présente un intérêt pharmaco-économique supérieur à celui de « 2INTI+EFV » pour un TAR de première ligne destiné à des patients au taux de $CD4$ base $> 200/mm^3$. Le profil immunologique de ces patients découle des données utilisées pour notre modèle. L'option « 2INTI+NVP » est largement plus efficiente que l'option « 2INTI+IPr » pour les mêmes réponses. L'option « 2INTI+EFV » qui fait partie du TAR standard de première ligne est également préférable à l'option « 2INTI+IPr ». Cette dernière option présente une efficacité plus durable et est généralement réservée pour un TAR de deuxième ligne. Dans notre étude, elle est considérée comme un TAR de première ligne pour des patients infectés au VIH2 ou au VIH dual. La réponse moindre de « 2INTI+IPr » pourrait s'expliquer par le profil immunologique plus ou moins désavantageux des patients sous ce traitement comparativement à celui des patients sous « 2INTI+NVP » ou « 2INTI+EFV » avec un taux de $CD4 > 200/mm^3$. En tenant compte de la source de données, les auteurs de « ART Cohort Collaboration » précisent qu'au début du traitement, le taux de $CD4$ était plus bas chez les patients recevant un IP boosté par le ritonavir que chez les patients recevant d'autres traitements ARV (130 vs 240 cellules/ μL ou $/m^3$) [ART Cohort Collaboration 2006]. Sur le plan économique « 2INTI+IPr » est aussi moins avantageux car plus coûteux. En tenant compte de la source partielle de données concernant ces trois régimes ARV, il est noté que les différences dans la réponse virologique ne sont pas généralement associées à des différences au niveau des taux de mortalité, et les différences sur les taux de mortalité entre EFV et NVP ont été associées aux décès survenus pendant les six premiers mois. Ces décès auraient pu être le fait de toxicités médicamenteuses ou d'autres facteurs non liés à la toxicité ou la réponse

thérapeutique [Becker 2004]. L'option « 2INTI+NVP » qui est une option préférentielle de première ligne en Côte d'Ivoire par rapport à certains de ses avantages cliniques, immuno-virologiques et thérapeutiques, peut être aussi considérée comme une option d'intérêt pharmaco-économique indéniable. Il n'existe aucune définition universelle d'un ratio seuil à partir duquel une intervention ne serait pas considérée comme coût-efficace. Certains ont suggéré que les interventions avec des ratios coût-efficacité moins que le PIB par habitant d'un pays donné (1800 \$ en Côte d'Ivoire [World Factbook 2011]) soient considérées comme «très coût-efficaces», et celles avec des ratios de moins de trois fois le PIB par habitant (5400 \$ en Côte d'Ivoire) soient considérées comme «coût-efficaces» [WHO 2001, Murray 2003]. Sur ces considérations le TAR standard de première ligne reste coût-efficace en Côte d'Ivoire pour les patients au taux de CD4 de 51-200/mm³ et au taux de CD4 >200/mm³, car l'ICER le plus élevé est de 4604.4\$ en tenant compte de tous les critères d'efficacité retenus dans notre étude. Cependant l'inefficience de ce TAR est notable au taux de CD4 ≤50/mm³ si nous voulons réduire la progression de la maladie avec des ICERs parfois de 11597,56\$ ou de 19981,77\$.

4.8. Parties méthodologiques sujettes à caution, écueils et perspectives

Notre étude est une évaluation pharmaco-économique préliminaire des TAR spécialement de première ligne par modélisation. Son objectif principal était d'ouvrir des perspectives sur des études optimales avec des résultats qui constitueront véritablement une aide à la décision pour améliorer l'efficacité des TAR de première ligne. Cette étude n'est pas une évaluation pharmaco-économique complète:

- l'analyse de sensibilité n'a pas été effectuée;

- l'actualisation des coûts et conséquences est à discuter: quel taux pourrait-on appliquer pour un horizon temporel plus ou moins court pour un TAR de première ligne?

Cette étude exploratoire par modélisation présente d'ailleurs plusieurs limites:

- quelle limite ne faut-il pas franchir en collectant des données pour évaluer un TAR de première ligne quand une étude pharmaco-épidémiologique, clinique ou économique se réfère au TAR en général ? Cette question sous-entend la difficulté d'évaluer par modélisation, l'efficacité du TAR de première ligne quand un déficit de données nationales spécifiques à ce type de traitement se présente. Des données de sources diverses ont été combinées, aussi bien pour les coûts que pour les conséquences des options, de même que pour la détermination des probabilités de transition entre états de santé. Toutes les données ne sont naturellement pas spécifiques à la Côte d'Ivoire, ni au TAR de première ligne. De ce fait de nombreuses hypothèses ont été évoquées pour tenir compte de la diversité des informations en vue de les

rapprocher du contexte, clinico-épidémiologique ivoirien et spécialement du TAR de première ligne recommandé en Côte d'Ivoire. Les estimations de coûts et les conséquences ont impliquées de nombreuses hypothèses et incertitudes en rapport avec notre modèle. Il faudra promouvoir plus d'études nationales sur l'infection au VIH/sida et sur la prise en charge des PVVIH (plus particulièrement sur le TAR de première ligne) pour mettre à la disposition des cliniciens, décideurs et économistes des données cliniques, épidémiologiques et de coûts plus spécifiques à la Côte d'Ivoire. La disponibilité de données conséquentes nationales réduira les biais liés à l'agrégation de données de sources diverses utilisables sous condition de nombreuses hypothèses. Cependant, il convient de reconnaître que notre recherche bibliographique pour cette étude préliminaire n'est pas exhaustive.

- les proportions des patients dans les différentes simulations de cohorte sont issues de notre enquête clinique effectuée dans deux centres accrédités dans la prise en charge des PVVIH à Abidjan et ne reflètent pas forcément le profil national de répartition des patients selon leur état clinique et/ou immunologique.

- la simplification de notre modèle est volontaire en tenant compte de différents strates de taux de CD4 base et considérant des critères d'efficacité cliniques uniquement. Cela nous a permis de mieux appréhender de façon plus aisée les différentes étapes méthodologiques de la modélisation markovienne. Les stratégies basées sur des mesures de CD4 et sur des critères cliniques pour l'initiation et de l'arrêt du traitement antirétroviral ont toujours été plus efficaces que les stratégies basées seulement sur des critères cliniques [Goldie 2006]. Selon ces considérations, il convient également de faire une analyse pharmaco-économique tenant compte à la fois du taux de CD4 base et de l'évolution du taux de CD4 au cours du TAR. Un futur modèle doit intégrer les paramètres liés à l'évolution du taux de CD4 en maintenant les différents états cliniques relatifs à l'histoire naturelle du VIH/sida. Un tel modèle permettra de mieux comparer les différentes stratégies ARV de première ligne. Ce modèle devra être constitué d'un diagramme et d'un arbre unique quelque soit le niveau de taux de CD4 base.

- La multithérapie antirétrovirale a été souvent présentée comme étant une intervention coût-efficace dans plusieurs pays industrialisés [Moore 1996, Schackman 2002a, Freedberg 2001, Sendi 1999, Beck 2004, Schackman 2001, Schackman 2002b, Cook 1999, Miners 2001, Trueman 2000]. En situation de ressources limitées, la thérapie antirétrovirale peut être coût-efficace ou pourrait même entraîner une réduction des coûts et devrait être mise à la disposition de tous les patients qui peuvent en bénéficier. Même avec les coûts préférentiels réduits pratiqués pour les ARV dans les pays à ressources limitées, le TAR n'est pas systématiquement une stratégie coût-efficace encore moins une stratégie dominante face à

l'absence de traitement, comme nous l'avons d'ailleurs montré dans cette analyse préliminaire. L'efficacité en pratique courante, en tenant compte des réponses clinique et immuno-virologique, est sujette à une variation intra-individuelle, inter-individuelle ou « inter-groupes de patients » (en se référant par exemple aux variations de méta-trajectoires de taux de CD4 dans notre thèse) liée à plusieurs facteurs. Un futur modèle pourrait intégrer des facteurs tels que l'âge, l'observance, la tolérance, l'effet de substitution des ARV... pour mieux appréhender les réponses clinique et immuno-virologique des TAR de première ligne. Des modèles plus complexes ne fournissent pas nécessairement des résultats plus fiables [Naimark 1997]. Mais un futur modèle qui spécifie les probabilités de transition d'un état à un autre, basés sur les taux de CD4 des patients, la charge virale et sur d'autres facteurs cités ci-dessus, peut être plus utile. Ce modèle sera plus complexe mais un peu plus proche de la réalité, même s'il demeurera naturellement théorique.

-L'apprentissage du logiciel Tree-age Pro pour implémenter le modèle s'est fait de façon autodidacte à partir d'un tutoriel. Son usage a été laborieux et nous souhaitons l'intervention d'un expert dans le domaine pour implémenter un futur modèle plus complexe avec ce logiciel.

4.9. Conclusion

Les évaluations pharmaco-économiques sont importantes pour l'aide à l'optimisation de l'efficacité du TAR en général et le TAR de première ligne en particulier afin de préserver les régimes ARV de seconde ligne plus coûteux utilisés souvent dans un contexte clinique et thérapeutique plus délicat. La politique de réduction de coûts des ARV et autres coûts dans la prise en charge des PVVIH n'est pas synonyme de garantie d'une efficacité systématique du TAR dans les pays à ressources limitées. Les évaluations économiques par modélisation présentent un intérêt certain pour une prise de décision pour de meilleures perspectives thérapeutiques futures avec une meilleure allocation de ressources disponibles. Cependant, les études de modélisation présentent certaines limites qui ont été décrites étant donné qu'elles doivent souvent reposer sur des hypothèses particulières pouvant refléter ou non la réalité. Même si les modèles pharmaco-économiques demeurent une représentation théorique de la réalité, les conditions de leur mise en œuvre doivent être optimales et nécessiter une rigueur méthodologique incontournable. Ce qui justifie plus ou moins notre étude exploratoire préliminaire pour ouvrir des perspectives d'études plus élaborées et plus complètes. Ce type d'étude est, à n'en point douter, laborieux mais le notre a eu l'avantage de nous permettre d'explorer les « couloirs » d'une méthode de modélisation « mythique » et de mieux appréhender ce qui pourrait être le reflet pharmaco-économique des régimes antirétroviraux

de première ligne en Côte d'Ivoire. Toutes les critiques se référant à notre étude seront d'un apport très appréciable pour la mise en œuvre par nos soins d'autres études pharmaco-économiques par modélisation de plus grande envergure et bien-sûr plus complètes avec des soutiens financiers conséquents.

Conclusion générale

Dans la première partie de ce rapport, nous avons décrit largement les bases cliniques, biomédicales et pharmacologiques qui sous-tendent la thérapeutique de l'infection VIH/sida ainsi que les points essentiels des études pharmaco-économiques. Nous avons également mis en exergue la contribution des études de modélisation dans la compréhension de l'infection au VIH/sida, dans l'amélioration de sa prise en charge et de l'efficacité thérapeutique. Cette partie est une synthèse bibliographique assez riche provenant de documents que nous considérons de référence. L'objectif de cette partie était de faire de ce rapport un document qui regroupe de larges informations essentielles plus ou moins exhaustives liées au VIH/sida et surtout à sa prise en charge dans un pays à ressources limitées tel que la Côte d'Ivoire.

La deuxième partie a été consacrée à une modélisation de la réponse antirétrovirale par taxonomie des trajectoires de taux de CD4. Nous avons utilisé un algorithme expérimental dans le cadre des méthodes d'aide à la décision, qui constitue un modèle de méta-apprentissage des trajectoires d'indicateurs biomédicaux. Ce modèle appliqué à la taxonomie des trajectoires des taux de CD4 a montré sa fiabilité et son intérêt dans la mise en évidence de classes distinctes de patients avec des caractéristiques particulières justifiant et/ou déterminant le profil particulier de méta-trajectoires de leur marqueur immunologique. Les résultats de l'implémentation du modèle dans plusieurs contextes thérapeutiques, immunologiques et cliniques ont révélé des déterminants classiquement connus comme facteurs prédictifs de la réponse antirétrovirale en général mais aussi des déterminants particuliers à des groupes distincts de patients ivoiriens quant à leur profil-type de trajectoires de taux de CD4 au cours du traitement. L'intérêt de ce modèle en tant que méthode novatrice et originale de modélisation de trajectoires d'indicateurs biomédicaux en réponse à un traitement est indéniable. L'algorithme s'y référant mérite d'être développé et amélioré en ce qui concerne sa capacité de gérer des données plus importantes et de générer des résultats plus rapidement.

Dans la troisième partie, l'évaluation de l'impact de principaux déterminants des méta-trajectoires de taux de CD4 (âge, stade clinique, taux de CD4 base, observance) sur divers types de réponse immunologique a été effectuée par un modèle explicatif à partir d'une équation de régression logistique. Les réponses immunologiques considérées ont été exprimées en termes d'absence de gain de CD4, de gain sub-optimal et de gain optimal de CD4 à différentes périodes de suivi du TAR. Ce modèle a eu l'avantage de quantifier l'influence de ces facteurs retenus sur diverses réponses immunologiques du TAR et de

mettre en exergue parmi eux, les plus significatifs à savoir le taux de CD4 base et l'observance.

Enfin l'évaluation de l'efficience des stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire, a été abordée dans la dernière partie avec un modèle pharmaco-économique. Comme cela a été déjà signifié, il s'agissait d'une étude préliminaire exploratoire ouvrant des perspectives pour encourager la mise en œuvre d'évaluations pharmaco-économiques par modélisation plus optimales, plus élaborées et plus complètes dans la prise en charge du VIH/sida dans les pays en développement. Elle a permis de mettre en exergue les parties méthodologiques pouvant être sujettes à caution et les écueils rencontrés dans une étude de modélisation pharmaco-économique concernant le TAR de première ligne dans un contexte de ressources limitées.

Notre étude de pharmacie clinique s'est inscrite dans un contexte pluridisciplinaire de recherche biomédicale, de mathématiques, de biostatistiques, de pharmacologie clinique et de pharmaco-économie en utilisant des modèles. L'étape de modélisation en recherche clinique est fondamentale car la contribution des études de modélisation dans la compréhension de plusieurs pathologies et dans l'amélioration de leur prise en charge est indéniable. L'utilisation de modèles pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique, a montré son intérêt dans cette étude et mérite d'être encouragée dans d'autres études sur la prise en charge de l'infection au VIH/sida en Côte d'Ivoire.

Références

[Abd-Elazem 2002] Abd-Elazem, I. S., H. S. Chen, R. B. Bates, and R. C. Huang. Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV- 1) integrase from *Salvia miltiorrhiza*. *Antiviral Res* 2002, 55:91-106.

[Albert 1998] Albert JM, Ioannidis JPA, Reichelderfer P, Conway B, Coombs RW, Crane L, Demasi R, Dixon DO, Flandre P, Hughes MD, Kalish LA, Larntz K, Lin DY, Marschner IC, Munoz A, Murray J, Neaton J, Pettinelli C, Rida W, Taylor JMG, Welles SL. Statistical issues for HIV surrogate endpoints: Point/counterpoint. *Statistics in Medicine* 1998, 17:2435-2462.

[Aboulker 1999] Aboulker JP, Babiker AG, Flandre P, Gazzard B, Loveday C, Nunn AJ, Goudsmit J, Huraux JM, vanderNoorda J, Weiss R, Boucher C, Schurrman R, BrunVezinet F, Descamps D, Jeffries D, Tedder R, Weber J, Darbyshire JH, Reiss P, Weverling G. An evaluation of HIV RNA and CD4 cell count as surrogates for clinical outcome. *AIDS* 1999, 13:565-573.

[Abrogoua 2011] Abrogoua DP, Kablan BJ, Aulagner G et Petit C. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4 en situation d'immunodépression profonde. *Thérapie* 2011, 66 (3): 247-261.

[Aiuti 2006] Aiuti F, Mezzaroma I: Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. *AIDS Rev* 2006, 8(2): 88-97.

[Aminot 2002] Aminot I, Damon MN: Régression logistique : intérêt dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2002, 33: 137-43.

[Ammassari 2002] Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published Literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31: S123-S127

[Amundsen 2001] Amundsen EJ, Fekjaer H. Progression to AIDS slowed even more after the first two years with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Public Health* 2001; 31: 312-8

[aAnastos 2004a] aAnastos K, Shi Q, French AL, and al. Total lymphocyte count, hemoglobin, and delayed-type hypersensitivity as predictors of death and AIDS illness in HIV-1-infected women receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 35(4): 383-392.

[bAnastos 2004b] bAnastos K, Barron Y, Cohen MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2004, 140: 256-264.

[Anglaret 2001] Anglaret X. Cotrimoxazole prophylaxis in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001, 358: 1027-1028.

[Anglaret 1999] Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimetoprim-sulphamethoxazole for HIV-1 infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *Lancet* 1999, 353: 1462-1468.

[Anglaret 2003] Anglaret X , Messou E, Ouassa T, Toure S. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003, 17: 575-584

[ANRS 2001] ANRS (Agence Nationale de Recherche sur Le Sida). L'observance aux traitements contre le VIH/SIDA: mesure, déterminants, évolution. Collection sciences sociales et sida, France; Décembre 2001: 112 p

[ART Cohort Collaboration 2006] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Rates of Disease Progression according to Initial Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen: A Collaborative Analysis of 12 Prospective Cohort Studies. *The Journal of Infectious Diseases* 2006, 194: 612-22.

[Arribas 2002] Arribas JR, Pulido F, Miro JM, et al. High effectiveness of efavirenz based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with fewer than 100 CD4 cells/microliter and opportunistic diseases: the Efa-VIP Study (Efavirenz in very immunosuppressed patients). *AIDS* 2002; 16: 1554-1556.

- [Badri 2006] Badri M, Cleary S, Maartens G, Pitt J, Bekker LG, Orrell C and Wood R. When to initiate highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa? A South African cost-effectiveness study. *Antiviral Therapy* 2006, 11: 63-72
- [aBadri 2002a] aBadri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Tuberculosis should not be considered an AIDS-defining illness in areas with a high tuberculosis prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, 6:231-237.
- [Badri 2001] Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5: 225-232.
- [bBadri 2002] bBadri M, Wilson D and Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002, 359: 2059-2064.
- [Baker 2008] Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008, 22(7): 841-848.
- [Bangsberg 2000] Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000, 14: 357-366.
- [Barnhart 1996] Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996, 97 (5): 710-6
- [Barre-Sinoussi 1983] Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, and L. Montagnier. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220:868-71.
- [Beck 2001] Beck EJ, Miners AH, Tolley K. The cost of HIV treatment and care: a global review. *Pharmacoeconomics* 2001, 19: 13-39.
- [Beck 2004] Beck EJ, Mandalia S, Gaudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N, Klein MB, Lalonde R, Piché A and Hankins CA. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991–2001. *AIDS* 2004, 18: 2411-2418.
- [Beck 1983] Beck RJ, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making* 1983, 3: 419-458.
- [Becker 2004] Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. *Clin Infect Dis* 2004, 38(Suppl 2): S49-55.
- [Bennett 1994] Bennett CL, Armitage JL, LeSage S, Gulati SC, Armitage JO, Gorin NC. Economic analyses of clinical trials in cancer : are they helpful to policy makers ? *Stem Cells* 1994, 12(4): 424-9.
- [Bennett 2002] Bennett KK, DeGruttola VG, Marschner IC et al. Baseline predictors of CD4 T-lymphocyte recovery with combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002, 31: 20-26.
- [Béresniak 1996] Béresniak A, Tabouley F, Cros-Friedmann S. Comprendre la pharmaco-économie. Éditions John Libbey Eurotext, Paris, 1996 : 123 p.
- [Bindels 1995] Bindels PJ, Krol A, Roos M, et al. The predictive value of T cell function in vitro and pre-AIDS zidovudine use for survival after AIDS diagnosis in a cohort of homosexual men in Amsterdam. *J Infect Dis* 1995, 172: 97-104.
- [Binquet 2001] Binquet C, Chêne G, Jacqmin-Gadda H et al. Modeling changes in cd4-positive t-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections. The Aquitaine Cohort, 1996–1997. *Am J Epidemiol* ,2001, 153: 386-93.
- [Bissagnéné 2008] Bissagnéné E, Eholie SP, Folquet-Amorissani M, Atelier sur les stratégies thérapeutiques, Grand Bassam 15 février 2008, Côte d'Ivoire.

- [Bissagn   2005] Bissagn   E, Eholié SP, Aka RK, et al, Guide pratique de prescription des traitements antiretroviraux dans les pays    ressources limitées : cas de la Côte d'Ivoire, Ed.2005, p43.
- [Bogaards 2003] Bogaards JA, Weverling GJ, Geskus RB, et al. Low versus high CD4 cell count as starting point for introduction of antiretroviral treatment in resource-poor settings: a scenario-based analysis. *Antiviral Therapy* 2003, 8:43-50
- [Bonhoeffer 1997] Bonhoeffer S, May RM, Shaw GM and Nowak MA. Virus dynamics and drug therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 6971-6976.
- [Bonjoch 2005] Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1 infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 339: 1897-904
- [Bonsel 1993] Bonsel GJ, Rutten FF, Uyl-de Groot CA. Economic evaluation alongside cancer trials: methodological and practical aspects. *European Journal of Cancer* 1993, 29A (Suppl 7): S10-4.
- [Borkow 2001] Borkow G, Weisman Z, Leng Q, Stein M, Kalinkovich A, Wolday D, Bentwich Z: Helminths, human immunodeficiency virus and tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2001, 33(8): 568-571.
- [Boscardin 1998] Boscardin, W., Taylor, J. et Law, N. Longitudinal models for AIDS marker data. *Statistical Methods in Medical Research* 1998, 7: 13-27.
- [Bosch 2006] Bosch RJ, Wang R, Vaida F et al. Changes in the Slope of the CD4 Cell Count Increase After Initiation of Potent Antiretroviral Treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 43:433-435.
- [Bozzette 1998] Bozzette SA, Berry SH, Duan N, et al. The care of HIV-infected adults in the United States. *N Engl J Med* 1998, 339: 1897-904.
- [Bozzette 2001] Bozzette SA, Joyce G, MC Caffrey DF, Leibowitz AA, Morton SC, Berry SH, Rastegar A, Timberlake D, Shapiro MF, and Goldman DP, for the HIV cost and services utilization study consortium.. Expenditures for the care of hiv-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2001, 344 (11): 817-23.
- [Bozzette 1994] Bozzette SA, Parker R, Hay J. A cost analysis of approved antiretroviral strategies in persons with advanced human immunodeficiency virus disease and zidovudine intolerance. *J AIDS Hum Retrovirol* 1994, 7: 355-62.
- [Breton 2004] Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1709-12.
- [Briggs 1998] Briggs A and Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998, 13 (4): 397-409
- [Briggs 1996] Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RP, et al. Cost effectiveness of screening for and eradication of *Helicobacter pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age. *BMJ* 1996, 312 (7042): 1321-5
- [Brown 2001] Brown, E., MaWhinney, S., Jones, R., Kafadar, K. et Young, B. Improving the fit of bivariate smoothing splines when estimating longitudinal immunological and virological markers in HIV patients with individual antiretroviral treatment strategies. *Statistics in Medicine* 2001, 20: 2489–2504.
- [Bryan 1997] Bryan S, Brown J. Extrapolation of cost-effectiveness information to local settings. Brunel: Brunel University, 1997. Health Economics Research Group (HERG) discussion paper no. 17.
- [Bucy 1999] Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, et al. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest* 1999, 103: 1391–1398.
- [Byakike-Tusiime 2005] Byakike-Tusiime J, Oyugi JH, Tumwikire WA. Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+ Ugandan patients purchasing therapy. *Int J STD AIDS* 2005, 16: 38-41.

- [Cameron 1998] 30. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998, 351: 543-549.
- [Carey 2001] Carey VJ, Rosner BA. Analysis of longitudinally observed irregularly timed multivariate outcomes: regression with focus on cross-component correlation. *Statistics in Medicine* 2001, 20: 21-31.
- [Carrère 1995] Carrère MO. Calcul économique et choix collectifs en santé. Colloque International d'économie publique, Brest, 1995.
- [Carrère 1997] Carrère MO, Lamouliatte H, Ruszniewski P. Is *Helicobacter pylori* eradication a cost-effective treatment of duodenal ulcer disease ? *PharmacoEconomics* 1997, 11(3): 216-24.
- [Carrieri 2001] Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, Spire B, Dellamonica P, Bouvet E, Raffi F, Journot V, Moatti JP. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, 28: 232-239.
- [Carrieri 2003] Carrieri MP, Raffi F, Lewden C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther* 2003, 8: 585-594.
- [CDC 1981] CDC (Centers for Disease Control). *Pneumocystis Pneumonia* - Los Angeles. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1981; 30:250-252.
- [CDC 1993] CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance Case definition for AIDS among Adolescents and adults – M.M.W.R. 1992; 41: No-RR17
- [CES 2003] CES (Collège des Economistes de la Santé). Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé, 2003. <http://perso.wanadoo.fr/ces>.
- [Chavance 1999] 200. Chavance M. [Modeling correlated data in epidemiology: mixed or marginal model?]. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique* 1999, 47: 535-544.
- [Chene 1998] Chene G, Binquet C, Moreau JF, Neau D, Pellegrin I, Malvy D, Ceccaldi J, Lacoste D, Dabis F. Changes in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. AIDS* 1998, 12:2313-2320.
- [Chène 2003] Chène G, Sterne JA, May M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003, 362: 679-686.
- [Chesney 2006] Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 43(Suppl 1): S149-55.
- [Choi 1993] Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, Volberding PA. CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. *Annals of Internal Medicine* 1993, 118: 674-680.
- [Chu 2005] Chu H, Gange SJ, Yamashita TE and al. Individual Variation in CD4 Cell Count Trajectory among Human Immunodeficiency Virus-infected Men and Women on Long-term Highly Active Antiretroviral Therapy: An Application using a Bayesian Random Change-Point Model. *Am J Epidemiol* 2005, Vol. 162(8): 787-797.
- [Ciupe 2006] Ciupe, M. S., Bivort, B. L., Bortz, D. M. et Nelson, P. W. Estimating kinetic parameters from HIV primary infection data through the eyes of three different mathematical models. *Mathematical Biosciences* 2006, 200: 1-27.
- [Clark 2005] Clark R. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse effects. *Drug Saf* 2005, 28: 1075-83.
- [Clemens 1993] Clemens K, Garrison LP, Jones A, et al. Strategic use of pharmacoeconomic research in early drug development and global pricing. *PharmacoEconomics* 1993; 4 (5): 315-22.

[Coffin 1997] Coffin, J. M., S. H. Hughes, and H. E. Varmus (ed.). 1997. *Retrovirus*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.

[Colonna 2003] Colonna, R. J., A. Thiry, K. Limoli, and N. Parkin. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47:1324-33.

[Cook 1999] Cook J, Dasbach E, Coplan P, Monkson L, Yin D, Meibohm A et al. Modeling the long-term outcomes and costs of HIV antiretroviral therapy using HIV RNA levels: application to a clinical trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:499-508.

[Costello 2005] Costello C, Nelson KE, Suriyanon V and al. HIV-1 subtype E progression among northern Thai couples: traditional and non-traditional predictors of survival. *Int J Epidemiol* 2005, 34(3): 577-584.

[Daelemans 1999] 59. Daelemans, D., A. M. Vandamme, and E. De Clercq. Human immunodeficiencyvirus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy. *Antivir Chem Chemother* 1999, 10:1-14.

[Dafni 1998] Dafni UG, Tsiatis AA. Evaluating surrogate markers of clinical outcome when measured with error. *Biometrics* 1998, 54: 1445-1462.

[Damond 2005] Damond F, Brun-Vézinet F, Matheron S, et al. Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors. *J Clin Microbiol* 2005, 43 : 484-487.

[Danel 2003] Danel C, Moh R, Messou E, Minga A. and al. short-term tolerance of efavirenz in HIV-infected african adults participating in the trivacan ANRS 1269 trial, Abidjan, Côte d'Ivoire. Abstract 53. 2nd IAS conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, France, 13–16 July, 2003.

[Danel 2006] Danel C, Moh R, Anzian A and al. Tolerance and Acceptability of an Efavirenz-Based Regimen in 740 Adults (Predominantly Women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 42(1): 29-35.

[Daniel 2004] Daniel OJ, Ogun SA, Odusoga OL, Falola RL, Ogundahunsi OA, Salako AA, *et al.* Adherence pattern to ARV drugs among AIDS patients on self-purchased drugs and those on free medications in Sagamu, Nigeria. *XV International AIDS Conference*. Bangkok, March 30-April 2, 2004.

[Davis 2001] Davis EA et Pathak Dev S. Psychometric Evaluation of four HIV disease-specific quality-of-life instruments. *Annals of pharmacotherapy* 2001, 35(5): 546-552.

[Dayam 2005] Dayam, R., T. Sanchez, O. Clement, R. Shoemaker, S. Sei, and N. Neamati. Beta-diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors. *J Med Chem* 2005, 48:111-20.

[De Clercq 2004] De Clercq E. New Anti-HIV Agents in Preclinical or Clinical Development. *Frontiers in Medicinal Chemistry Online* 2004, 1:543-579.

[De Cock 1990] De Cock KM, Odehouri K, Colebunders RL, Adjorlolo G, Lafontaine MF, Porter A, et al. A comparison of HIV-1 and HIV-2 infections in hospitalized patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1990, 4: 443-8.

[De Gruttola 1993] De Gruttola V, Wulfsohn M, Fischl MA, Tsiatis A. Modeling the relationship between survival and CD4 lymphocytes in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993, 6: 359-365.

[De Gruttola 1994] De Gruttola V, Tu XM. Modelling progression of CD4-lymphocyte count and its relationship to survival time. *Biometrics* 1994; 50:1003-1014.

[De Gruttola 2001] De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, Gail MH, Prentice R, Wittes J, Zeger SL. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Controlled Clinical Trials* 2001; 22:485-502.

[De Gruttola 1991] De Gruttola V, Lange N, Dafni U. Modeling the progression of HIV infection. *Journal of the American Statistical Association* 1991; 86:569-577.

[Deeks 2000] 186. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2000, 181: 946-953.

[Deeks 1999] Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, Grant RM. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: Response to both initial and salvage therapy. *AIDS* 1999, 13: F35-F43.

[Delgado 2003] Delgado J, Heath KV, Yip B, Marion S, Alfonso V, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV and Hogg RS. Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antiviral Therapy* 2003, 8: 471-478

[Desbois 2008] Desbois D, Roquebert B, Peytavin G et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52: 1545-1548.

[Descamps 2004] Descamps D, Damond F, Matheron S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol* 2004, 74: 197-201.

[Descamps 1997] Descamps D, Collin G, Letourneur F et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997, 71: 8893-8898.

[Deuffic-Burban 2007] Deuffic-Burban S, Losina E, Wang B et al. Estimates of opportunistic infection incidence or death within specific CD4 strata in HIV-infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire: impact of alternative methods of CD4 count modelling. *Eur J Epidemiol* 2007, 22(10): 737-44.

[DHHS 2009] DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed (juin 2010)

[Diabaté 1997] Diabaté Vafoungbé. Evaluation du coût direct de la prise en charge hospitalière des sidéens, au service des maladies infectieuses. Thèse de Doctorat-Abidjan, 1997.

[Diaz 2003] Diaz M, Douek DC, Valdez H, et al. T cells containing T cell receptor excision circles are inversely related to HIV replication and are selectively and rapidly released into circulation with antiretroviral treatment. *AIDS* 2003, 17: 1145-1149.

[Didierjean 2005] Didierjean Joël. Étude d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la retrotranscriptase et de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), 287 p. Thèse doctorat: Strasbourg 1: 2005.

[Diggle 1994] Diggle P, Liang KY, Zeger S. Analysis of longitudinal data. Oxford Science Publications, 1994.

[Ding 1999] Ding, A. et Wu, H. Relationships between antiviral treatment effects and biphasic viral decay rates in modeling HIV dynamics. *Mathematical Biosciences* 1999, 160: 63-82.

[Diomande 2003] Diomande FV, Nkengasong JN, Maurice C, Monga B, Laga M. et al. The most efficient use of resources to identify those in need of antiretroviral treatment in Africa: empirical data from Côte d'Ivoire's drug access initiative. *AIDS* 2003, 17 Suppl 3: S87-93.

[Djomand 2003] Djomand G, Roels T, Ellerbrock T, Hanson D, Diomande F, Monga B, Maurice C, Nkengasong J, Konan-Kokod R, Kadio A, Wiktor S, Lackritz E, Saba J and Chorba T. Virologic and immunologic outcomes and programmatic challenges of an antiretroviral treatment pilot project in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2003, 17 (suppl 3): S5-S15

[Donaldson 1996] Donaldson C, Hurdley V and MacIntoch E. Using economic evaluation along-side clinical trials: why we cannot choose the evaluation technique in advance. *Health economic* 1996, 5: 267-9.

[Dormont 1994] Dormont J., Aboulker J.P. Les traitements antiretroviraux dans l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH. *Revue du praticien* 1994, 44 (12): 1635-1642.

[Douek 1998] Douek D C, McFarland R D, Keiser P H et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998, 396: 690-5.

[Dragsted 2004] Dragsted U.B., Mocroft A., Vella S., Viard J.P., Hansen A.B., Panos G., Mercey D., Machala L., Horban A., Lundgren J.D., EuroSIDA study group. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: A EuroSIDA study. *Journal of Infectious Diseases* 2004, 190, 148-55.

[Dray-Spira 2007] Dray-Spira R, Spire B, Heard I et al. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV: results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS* 2007, 21 (Suppl. 1): S5-S12).

[Drummond 1992] Drummond, MF, Bloom, BS, Carrin G, et al. Issues in the cross-national assessment of health technology. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1992, 8: 671-82.

[Drummond 1998] Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. Paris: Economica; 1998: 331p.

[Dunn 2002] 166. Dunn D, Babiker A, Hooker M, Darbyshire J. The dangers of inferring treatment effects from observational data: a case study in HIV infection. *Controlled Clinical Trials* 2002, 23: 106-110.

[Duracinsky 2009] Duracinsky M., Lalanne C., Acquadro C., Hermann S., Lau J., Lecoœur S., Schechter M., Berzins B., Fournier-Nicollé I., Sow P.S., Chassany O. Psychometric validation of PROQOL-HIV a contemporaneous and cross-cultural health-related quality-of-life (HRQL) questionnaire specific to HIV. WEPED180 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 19-22 July 2009.

[Eggena 2005] Eggena MP, Barugahare B, Okello M, Mutyala S, Jones N, Ma Y, Kityo C, Mugenyi P, Cao H: T cell activation in HIV-seropositive Ugandans: differential associations with viral load, CD4+ T cell depletion, and coinfection. *J Infect Dis* 2005, 191(5):694-701.

[Egger 2002] Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, Monforte AD, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JAC. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002, 360(9327): 119-129.

[Eholié 2003] Eholié SP. Analyse de l'observance au traitement antirétroviral à Abidjan abstract (971451), 13th ICASA 22-25 septembre, 2003.

[Eholie 2005] Eholie SP et Girard PM. *Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique*. Paris: Doin, 2005.

[Eholié 2009] Eholié SP et Girard P.M. *Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique*. Doin. 2009, 36-65 p.

[Eholié 2007] Eholié SP, Tanon A; Polneau S and al. Field Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 45: 355-358.

[Eisenberg 1989] Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *Journal of the American Medical Association* 1989, 262(20):2879-86.

[Esnouf 1995] Esnouf, R., J. Ren, C. Ross, Y. Jones, D. Stammers, and D. Stuart. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat Struct Biol* 1995, 2:303-8.

[Este 2007] Este JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet* 2007, 370:81-88.

[Eth 2005] Eth FVL, Andrews S, Grinsztejn B et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS* 2005, 19: 463-47.

[Eth 2004] Eth FVL, Hanuphak P, Uxrungham RK et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004, 363: 1253-1263.

[Fahey 1990] Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, Giorgi JV. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine* 1990, 322:166-172.

[Farmer 1999] Farmer CK. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999, 21: 1074-90.

[Farthing 2003] Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virological failure in a pilot study containing abacavir, lamivudine and tenofovir administered once daily in HIV-naïve patients. Program and Abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16-, 2003, Paris, France. *Antivir Ther*, 2003; 8, suppl 1: S195. Abstract 43.

[Farzadegan 1998] Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998, 352: 1510-4.

[Fleming 1994] Fleming TR. Surrogate markers in AIDS and cancer trials. *Statistics in Medicine* 1994, 13: 1423-1435.

[Flexner 1998] Flexner. HIV-protease inhibitors. *N engl J Med*, 1998, 338: 1281-1292.

[Frano 2002] Frano J M, Rubio A, Martinez-Moya M et al. T-cell repopulation and thymic volume in HIV-1-infected adult patients after highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2002, 99: 3702-6.

[Freedberg 2001] 49. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001, 344: 824-31.

[Frost 1994] Frost SDW and McLean AR. Quasispecies dynamics and the emergence of drug resistance during zidovudine therapy of HIV infection. *AIDS* 1994, 8: 323-332.

[Gable 1996] Gable CB, Tierce JC, Simison D, Ward D, Motte K. Costs of HIV+/AIDS at CD4+ Counts Disease Stages Based on Treatment Protocols. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1996, 12(4): 413-420.

[Gadelha 2002] Gadelha A, Accacio N. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst. Trop S Paulo* 2002, 449: 179-86.

[Galai 1995] Galai N, Vlahov D, Margolick JB, Chen K, Graham NM, Munoz A. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1995, 8:66-74.

[Gallo 1984] Gallo, R. C., S. Z. Salahuddin, M. Popovic, G. M. Shearer, M. Kaplan, B. F. Haynes, T. J. Palker, R. Redfield, J. Oleske, B. Safai et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984, 224:500-3.

[Garber 2004] Garber, D. A., G. Silvestri, and M. B. Feinberg. Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:397-413.

[Garcia 2004] Garcia F, de Lazzari E, Plana M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 36:702-713.

[Gebo 1999] Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG, et al. Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: 963-9.

- [Geretti 2006] Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19: 1-7.
- [Gerstoft 2003] Gerstoft, J., O. Kirk, and N. Obel.. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS* 2003, 17: 2045-2052.
- [Ghani 2001a] Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, Donnelly CA, Coutinho R, Miedema F, Goudsmit J, Anderson RM. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, 28:226-231.
- [Ghani 2001b] Ghani AC, Henley WE, Donnelly CA, Mayer S, Anderson RM. Comparison of the effectiveness of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing and protease inhibitor-containing regimens using observational databases. *AIDS* 2001, 15: 1133-1142.
- [Gilbert 2001] Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2001, 285: 777-784.
- [Girard 2007] Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. Paris: Doin, 2007.
- [Glifford 2000] Glifford A, Borman J, Shively M, et al. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentration in patients on multidrug antiretroviral regime. *AIDS* 2000, 23: 236-295.
- [Gold 1996] Gold MR, Siegel JE, Russel LR, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- [Goldie 2006] Goldie SJ, Yazdanpanah Y, Losina E, Weinstein MC, Anglaret X, Walensky RP, Hsu HE, Kimmel A, Holmes C, Kaplan JE, and Freedberg KA. Cost-Effectiveness of HIV Treatment in Resource-Poor Settings-The Case of Cote d'Ivoire. *N Engl J Med* 2006, 355: 1141-53.
- [Gordillo 1999] Gordillo V, del Amo J, Soriano V & Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:1763-1769.
- [Grabar 2000] Grabar S, LeMoing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine* 2000, 133(6): 401-410.
- [Grabar 2004] Grabar S, Kousignian I, Sobel A et al. Immunologic and clinical responses to HAART over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004, 18: 2029-2038.
- [Grant 1998] Grant AD, De Cock KM. The growing challenge of HIV/AIDS in developing countries. *British Medical Bulletin* 1998, 54: 369-81.
- [Grant 1997] Grant AD, Djomand G, De Cock KM. Natural history and spectrum of disease in adults with HIV/AIDS in Africa. *AIDS* 1997, 11: 43-54.
- [Gray 1998] Gray SM, Brookmeyer R. Estimating a treatment effect from multidimensional longitudinal data. *Biometrics* 1998, 54: 976-988.
- [Greenberg 2004] Greenberg, M., N. Cammack, M. Salgo, and L. Smiley. HIV fusion and its inhibition in antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2004, 14: 321-37.
- [Grinsztejn 2007] Grinsztejn B et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet* 2007, 369:1261-1269.
- [Guedj 2006] Guedj Jérémie. Inférence dans les modèles dynamiques de population : applications au VIH et au VHC, 164 p. Thèse doctorat: Bordeaux 2: 2006.

[Gulick 2003] Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS* 2003, 17: 2345-2349.

[Gulick 1997] Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997, 337(11): 734-9.

[Hammer 1997] Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997, 337(11):725-33.

[Harrigan 2003] 126. Harrigan PR, Hertogs K, Verbiest W, et al. Modest decreases in NNRTI susceptibility do not influence virological outcome in patients receiving initial NNRTI-containing triple therapy. *Antivir Ther* 2003, 8: 395-402.

[Hartley 2004] Hartley, O., H. Gaertner, J. Wilken, D. Thompson, R. Fish, A. Ramos, C. Pastore, B. Dufour, F. Cerini, A. Melotti, N. Heveker, L. Picard, M. Alizon, D. Mosier, S. Kent, and R. Offord. Medicinal chemistry applied to a synthetic protein: development of highly potent HIV entry inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:16460-5.

[Haubrich 1999] Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dube MP, Hwang JY et McCutchan JA. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. *AIDS* 1999; 13:1099–1107.

[Haubrich 2001] Haubrich R, Demeter L. Clinical utility of resistance testing: retrospective and prospective data supporting use and current recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26 (1): S51-9.

[Hazenbergh 2003] Hazenbergh MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, Hamann D, Prins M, Miedema F: Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003, 17(13): 1881-1888.

[Hellinger 2006] Hellinger FJ. Economic Models of Antiretroviral Therapy: Searching for the Optimal Strategy. *Pharmacoeconomics* 2006, 24 (7): 631-642

[Hellinger 1993] Hellinger FJ. The lifetime cost of treating a person with HIV. *JAMA* 1993; 270: 474-8.

[Henrard 1995] Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, Goedert JJ. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *Journal of the American Medical Association* 1995, 274: 554-558.

[Hillner 1995] Hillner BE, McLeod DG, Crawford ED, et al. Estimating the cost effectiveness of total androgen blockade with flutamide in M1 prostate cancer. *Urology* 1995; 45 (5): 633-40.

[HIV Trialists' Collaborative Group 1999] HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence.. *Lancet* 1999, 353(9169): 2014-2025.

[Hogg 2001] Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating Triple-Drug Therapy. *JAMA* 2001, 286(20): 2568-2577

[Holmes 2003] Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg KA. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003, 36:652-662.

[HSMCG 2000] HSMCG (HIV Surrogate Marker Collaborative Group). Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2000; 16:1123-1133.

[Hu 1998] Hu P, Tsiatis AA, Davidian M. Estimating the parameters in the Cox model when covariate variables are measured with error. *Biometrics* 1998, 54:1407-1419.

- [Huang 1998] Huang, M., A. Maynard, J. A. Turpin, L. Graham, G. M. Janini, D. G. Covell, and W. G. Rice. Anti-HIV agents that selectively target retroviral nucleocapsid protein zinc fingers without affecting cellular zinc finger proteins. *J Med Chem* 1998, 41:1371-81.
- [Hughes 1998] Hughes MD, Daniels MJ, Fischl MA, Kim S, Schooley RT. CD4 cell count as a surrogate endpoint in HIV clinical trials: a meta-analysis of studies of the AIDS Clinical Trials Group. *AIDS* 1998, 12:1823-1832.
- [Hunt 2003] Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B, et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17: 1907-1915.
- [Huttner 2004] Huttner H, Kollmar R, Hug A, Meisel F, Kress B, Schwab S. Fatal tuberculous meningitis caused by immune restoration disease. *J Neurol* 2004, 251: 1522-3.
- [Jacobson 2002] Jacobson LP, Phair J, Margolick JB, et al. Evaluation of the effectiveness of highly active antiretroviral therapy in persons with human immunodeficiency virus using biomarker-based equivalence of disease progression. *Am J Epidemiol* 2002, 155: 760-70
- [Jacqmin-Gadda 2000] Jacqmin-Gadda H, Thiébaud R, Chêne G, Commenges D. Analysis of left-censored longitudinal data with application to viral load in HIV infection. *Biostatistics* 2000, 1: 355-68.
- [Jaffar 2004] Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, Smith PG, Whittle H. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ* 2004, 82(6): 462-469.
- [Jeffrey 2003] Jeffrey M. A., Xia X., and Graig I. K. When to initiate HIV therapy: A control theoretic approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(11): 1213–1220, 2003.
- [Jemsek 2004] 97. Jemsek J., Hutcherson P., Harper E. Poor Virologic Responses and Early Emergence of Resistance in Treatment Naïve, HIV-infected Patients Receiving a Once Daily Triple Nucleoside Regimen of Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir DF. 11th CROI, **2004**; abstract 51.
- [Johannesson 1992] Johannesson M, Jönsson B. A review of cost-effectiveness analyses of hypertension treatment. *Pharmacoeconomics* 1992, 1(4): 250-64.
- [Johannesson 1997] Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997, 336 (5): 332-6
- [Johnson 1989] Johnson, M. A., and Fridland A. Phosphorylation of 2',3'-dideoxyinosine by cytosolic 5'-nucleotidase of human lymphoid cells. *Mol Pharmacol* 1989, 36:291-5.
- [Johnson 2004] Johnson, A. A., Marchand C., and Y. Pommier. HIV-1 integrase inhibitors: a decade of research and two drugs in clinical trial. *Curr Top Med Chem* 2004, 4:1059-77.
- [Jones 1993] Jones RH. Longitudinal data with serial correlation: a statespace approach. Chapman & Hall, 1993.
- [Journot 2001] Journot V, Chêne G, Joly P, Savès M, Jacqmin-Gadda H, Molina JM, Salamon R. Viral load as a primary outcome in human immunodeficiency virus trials: A review of statistical analysis methods. *Controlled Clinical Trials* 2001, 22: 639-658.
- [Kaplan 2002] Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations and reports: morbidity and mortality weekly report 2002; 51:1-52.
- [Katlama 2004] Katlama C et Ghosn J. VIH et sida, prise en charge et suivi du patient. Masson. 2004, 167 p.
- [Katz 1999] Katz MH: Multivariable analysis. A practical guide for clinicians. Cambridge University Press, 1999.

[Katzenstein 2003] Katzenstein D, Laga M, Moatti JP. The evaluation of the HIV/AIDS drug access initiatives in Côte d'Ivoire, Senegal and Uganda: how access to antiretroviral treatment can become feasible in Africa. *AIDS* 2003, 17 Suppl 3: S1-4.

[Kaufmann 2002] Kaufmann GR, Bloch M, Finlayson R, et al. The extent of HIV-1-related immunodeficiency and age predict the long-term CD4 T lymphocyte response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, 16: 359-367.

[Kaufmann 2005] Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 361-372.

[Kaufmann 2003] Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003, 163(18): 2187-2195

[Keiser 2003] Keiser P, Nassar N, Yazdani B, Armas L, Moreno S. Comparison of efficacy of efavirenz and nevirapine: lessons learned for cohort analysis in light of the 2NN Study. *HIV Clin Trials* 2003, 4: 358-60.

[Keet 1997] Keet IP, Janssen M, Veugelers PJ, Miedema F, Klein MR, Goudsmit J, Coutinho RA, de Wolf F. Longitudinal analysis of CD4 T cell counts, T cell reactivity, and human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in persons remaining AIDS-free despite CD4 cell counts <200 for >5 years. *The Journal of Infectious Diseases* 1997, 176: 665-671.

[Kirschner 1996] Kirschner D and Webb GF. A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS. *Bull math biol* 1996, 58: 367-390.

[Kitahata 2002] Kitahata MM, Dillingham PW, Ambrose AM, et al. Initiation of Potent Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients at All CD4 Cell Count Levels Within Six Months of First Clinic Visit is Associated with Better Outcomes. [Poster 467], 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington State Convention & Trade Center Seattle, WA, February 24-28, 2002.

[King 2003] 87. King JT, Justice AC, Roberts MS, et al. Long-term HIV/AIDS survival estimation in the highly active antiretroviral therapy era. *Med Decis Making* 2003, 23: 9-20

[Kleeberger 2001] Kleeberger CA, Phair JP, Strathdes SA. Determinants of heterogeneous adherence to HIV antiretroviral therapies in the multi-center AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26: 86-92.

[Koopmanshap 1995] Koopmanshap MA, Rutten F, Van Ineveld BM, Van Roijen LT. The friction cost method for measuring the indirect costs of disease. *Journal of Health Economics*, 1995, Vol.14, n° 2, pp. 171-189.

[Krenz 2004] Krenz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present later (CD4 < 200 cells/μl) with HIV infection. *HIV Med* 2004, 5: 93-98.

[Lancry 2000] Lancry PJ. Médicaments : approche économique et institutionnelle. Paris: l'Assurance Maladie des salariés – sécurité sociale (caisse nationale), 2000: 98p.

[Langbehn 2004] Langbehn J. coût des soins liés au VIH à l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs dans un contexte de ressources limitées à Homa bay, Kenya. Mémoire DU santé publique 2004, Université Henri Poincaré, Nancy 1; 19p.

[Lange 2003] Lange JM. Efficacy and durability of nevirapine in antiretroviral drug naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 34(Suppl 1): S40-52.

[Langford 2007] Langford SE, Ananworanich J and Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:11

[Lanièce 2003] Lanièce I, Ciss M, Desclaux A, et al. Adherence to HAART and its principal determinants in a cohort of Senegalese adults. *AIDS*. 2003; 17: S103-S108.

- [Lanoy 2007] Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007, 12: 89-96.
- [aLaunois 1999a] aLaunois R. Un coût, des coûts, quels coûts ? *Journal d'Economie Médicale* 1999,17(1): 77-82.
- [bLaunois 1999b] bLaunois R, Croutsche JJ, Mégnigbêto AC, Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale* 1999, 17(5): 343-361
- [Launois 1995] Launois R., Reboul-Marty J. La qualité de vie : approche psychométrique et approche utilité-préférence. *Cardioscopies* 1995, 34: 673-678.
- [Launois 2003] Launois R, Vergnenègre A, Garrigues B. Notions et mesure des coûts en fonction de la perspective choisie. *Bull Cancer* 2003, 90 (11): 946-54
- [aLavie 1997a] aLavie, A., I. Schlichting, I. R. Vetter, M. Konrad, J. Reinstein, and R. S. Goody. The bottleneck in AZT activation. *Nat Med* 1997, 3:922-4.
- [bLavie 1997b] bLavie, A., I. R. Vetter, M. Konrad, R. S. Goody, J. Reinstein, and I. Schlichting. Structure of thymidylate kinase reveals the cause behind the limiting step in AZT activation. *Nat Struct Biol* 1997, 4:601-4.
- [Lawn 2006] Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R: CD4 cell count recovery among HIV-infected patients with very advanced immunodeficiency commencing antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa. *BMC Infect Dis* 2006, 6: 59.
- [Lawn 2005] Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R: Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *AIDS* 2005, 19(18): 2141-2148.
- [Le Moing 2001] Le Moing V, Chêne G, Carrieri MP, Besnier JM, Masquelier B, Salamon R, Bazin C, Moatti JP, Raffi F, Leport C. Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001, 27: 372-376.
- [Le Moing 2002] Le Moing V, Thiébaut R, Chêne G, Leport C, Moatti JP, Michelet C, Fleury H, Herson S, Raffi F. Predictors of long-term increase of CD4+ cell count in human immunodeficiency virus-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. *The Journal of Infectious Diseases* 2002, 185: 471-480.
- [Le Moing 2006] Le Moing V, Thiebaut R, Raffi F, et al. Long-term evolution of CD4+ cell counts in patients treated with HAART and having a plasma HIV RNA persistently <500 copies/ml. 13th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. 5-8 February 2006, Denver, CO USA. Abstract 609
- [Ledergerber 1999a] aLedergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telenti A. AIDS related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Journal of the American Medical Association* 1999, 282: 2220-2226.
- [Ledergerber 1999b] bLedergerber B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Battegay M, Vernazza P, Sudre P, Flepp M, Furrer H, Francioli P, Weber R. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 863-868.
- [Lederman 2001] Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001, 15(Suppl 2): S11-S15.
- [Lemp 1990] Lemp GF, Payne SF, Neal D, et al. Survival trends for patients with AIDS. *JAMA*. 1990;263:402-406.
- [aLiang 1986a] aLiang KY, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986, 73: 12-13.

- [bLiang 1986b] bLiang KY, Zeger S. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986, 42: 121-130.
- [Lin 1993] Lin DY, Fischl MA, Schoenfeld DA. Evaluating the role of CD4-lymphocyte counts as surrogate endpoints in human immunodeficiency virus clinical trials. *Statistics in Medicine* 1993, 12: 835-842.
- [Little 1995] Little, R. Modeling the Drop-Out Mechanism in Repeated-Measures Studies. *Journal of the American Statistical Association* 1995, 90: 1112-1121.
- [Losina 2002] Losina E, Anglaret X, Yazdanpanah Y, et al. Incidence of opportunistic infections (OIs) and mortality within specific CD4 strata in HIV-infected patients in Cote d'Ivoire. In: Programs and abstracts of the International AIDS Conference, Barcelona, July 7–12, 2002. abstract.
- [Losina 2005] Losina E, Seyler C, Deuffic-Burban S, Wang B, Toure S, Gabillard D, Freedberg K, Anglaret X, and Yazdanpanah Y. Effect of highly Active antiretroviral Therapy on Severe Opportunistic Disease Occurrence in HIV-infected Adults in Côte d'Ivoire and Its Relationship to CD4 Cell Counts. XII th Conference on retroviruses and opportunistic infections, 2005, Boston. Abstract No 634.
- [Lucas 2001] Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Comparison of initial combination antiretroviral therapy with a single protease inhibitor, zidovudine and zalcitabine or efavirenz. *AIDS* 2001; 15: 1679-86.
- [Ludbrook 1981] Ludbrook A. A cost-effectiveness analysis of the treatment of chronic renal failure. *Appl Econ* 1981, 13: 337-50.
- [Luster 1998] Luster, A. D. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998, 338:436-45.
- [Lyles 1999] Lyles CM, Dorrucchi M, Vlahov D, Pezzotti P, Angarano G, Sinicco A, Alberici F, Alcorn TM, Vella S, Rezza G. Longitudinal human immunodeficiency virus type 1 load in the Italian seroconversion study: Correlates and temporal trends of virus load. *The Journal of Infectious Diseases* 1999, 180: 1018-1024.
- [Lynn 1992] Lynn LA, Schulman KA, Eisenberg JM. The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics* 1992, 1: 161-74.
- [Maartens 1992] Maartens G. Opportunistic infections associated with HIV infection in Africa. *Oral Dis* 2002, 8:76-79.
- [Maddon 1986] Maddon, P. J., A. G. Dalgleish, J. S. McDougal, P. R. Clapham, R. A. Weiss, and R. Axel.. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986, 47:333-48.
- [Malone 1990] Malone JL, Simms TE, Gray GC, Wagner KF, Burge JR, Burke DS. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1990, 3: 144-151.
- [Mandalia 2002] Mandalia S, Parmar D, Fisher M, Pozniak A, Tang A, Youle M, et al. on behalf of the NPMS-HHC Steering Group. Correlation between CD4 response and cost of hospital treatment in antiretroviral naïve hiv infected patients started on triple HAART. XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002, abstract ThPeA7023.
- [Manosuthi 2004] Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, et al. Nevirapine- versus efavirenz-based highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. *HIV Medicine* 2004, 5: 105-109.
- [Mathieu 2004] Mathieu E, Daures JP. Modélisation en Recherche Clinique. DOCTISS - Mars 2004, Montpellier, France.

- [Maurice 2001] Maurice, C. Nkengasong, J.N., Borget, M.Y., et al. Distribution of HIV-1 plasma RNA viral load and CD4+ T-cell counts among HIV-infected Africans evaluated for antiretroviral therapy. *J Acquir Imm Def Syndr*, vol.28, 2001, p.99-101.
- [Mc Cullagh 1983] 199. Mc Cullagh P, Nelder JA. Generalized Linear Models. Chapman and Hall, 1983. p.154.
- [McLean 1992] McLean AR and Nowak MA. Competition between zidovudine-sensitive and zidovudine-resistant strains of HIV. *AIDS* 1992, 6: 71-79.
- [McLean 1991] McLean AR, Emery VC, Webster A and Griffiths PD. Population dynamics of HIV within an individual after treatment with zidovudine. *AIDS* 1991, 5: 485-489.
- [MSF 2004] MSF (Médecins sans Frontières). Untangling the web of price reductions: a pricing guide for ARVs in developing countries. 6th ed. Geneva: Medecins sans Frontieres, 2004. (Accessed August 18, 2006, at <http://www.accessmed-msf.org/documents/untanglingtheweb6.pdf>.)
- [Mellors 1997] Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR, Jr. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine* 1997, 126(12): 946-954.
- [Mellors 1996] Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996, 272: 1167-1170.
- [Merluzzi 1990] Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M and al. Inhibition of HIV-1 replication by a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990, 250: 1411-3.
- [Michaels 1993] Michaels JA, Galland RB. Management of asymptomatic popliteal aneurysms: the use of a Markov decision tree to determine the criteria for a conservative approach. *Eur J Vasc Surg* 1993, 7 (2): 136-43.
- [Mildvan 1982] Mildvan, D., U. Mathur, R. W. Enlow, P. L. Romain, R. J. Winchester, C. Colp, H. Singman, B. R. Adelsberg, and I. Spigland. Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982, 96:700-4.
- [Miners 2001] Miners AH, Sabin CA, Trueman P, Youl M, Mocroft A, Johnson M. et al. Assessing the cost-effectiveness of HAART for adults with HIV in England. *HIV Med* 2001, 2: 52-58.
- [Minga 2004] Minga KA, Huet C, Abo Y, Dohoun HL, Danel C, Coulibaly A, Konate S, Salamon R. Disease progression among HIV-1 infected african seroconverters, Abidjan, Côte d'Ivoire, 1997-2003. *Int Conf AIDS* 2004, abstract No MoPeC3403.
- [MLS 2008] MLS (Ministère de la lutte contre le sida). Rapport national de la Côte d'Ivoire: suivi de la déclaration d'engagement sur le VIH/sida (UNGASS). Janvier 2008
- [Moatti 2001] Moatti JP, Lucchini S, Msellati P, Vidal L, Souteyrand Y. Mettre l'évaluation socio-économique au service de l'accès aux traitements du VIH/sida dans les pays en développement : un nécessaire changement de perspectives. In *L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte d'Ivoire*, Éditions ANRS, Collection sciences sociales et sida, Paris, 2001.
- [Mocroft 2007] Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007, 370: 407-413.
- [Morcroft 1999] Morcroft A, Kirk O, Barton SE, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS* 1999, 13: 943-950.
- [Mocroft 1998] Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998, 352(9142): 1725-1730.
- [Mocroft 2006] Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, et al. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS* 2006, 20:1141-

1150.

[Molina 1999] Molina JM, Chêne G, Ferchal F, Journot V, Pellegrin I, Sombardier MN, Rancinan C, Cotte L, Madelaine I, Debord T, Decazes JM. The ALBI trial: A randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of Infectious Diseases* 1999, 180: 351-358.

[Molla 1998] Molla, A., G. R. Granneman, E. Sun, and D. J. Kempf. Recent developments in HIV protease inhibitor therapy. *Antiviral Res* 1998, 39:1-23.

[Monforte 1999] Monforte AA, Testori V, Adorni F et al. CD4 cell counts at the third month of HAART may predict clinical failure. *AIDS* 1999, 13: 1669-1676

[bMontaner 1998b] bMontaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada, and Australia Study. *JAMA* 1998, 279:930-7.

[aMontaner 1998a] aMontaner JSG, Hogg R, Raboud J, Harrigan R, et O'Shaughnessy M. Antiretroviral treatment in 1998. *Lancet* 1998; 352: 1919-1922.

[Montessori 2004] Montessori V, Press N, Harris M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004, 170 (2): 229-38.

[Moore 1996] Moore RD, Bartlett JG. Combination antiretroviral therapy in HIV infection: an economic perspective. *Pharmacoeconomics* 1996, 10: 109-13.

[Moore 2000] Moore RD. Cost-effectiveness of combination HIV therapy: 3 years later. *Pharmacoeconomics* 2000, 17: 325-31

[bMoore 2005] bMoore D, Hogg R, Yip B et al. Baseline CD4 percentage is predictive of survival in patients starting antiretroviral therapy, including those with CD4 cell counts between 200 and 350 cells/ml. 12th CROI, Boston, 2005, abstract 589.

[Moore 1998] Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998, 19: 29-33.

[Moore 2001] Moore AL, Mocroft A, Madge S, Devereux H et al. Gender Differences in Virologic Response to Treatment in an HIV-Positive Population: A Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 26: 159-163.

[aMoore 2005] aMoore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 39 :195-198.

[Moore 2007] Moore RD, Keruly JC: CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007, 44(3): 441-446.

[Moreno 2000] Moreno A, Perez-Elías MJ, Casado JL, Muñoz V, Antela A, Dronda F, Navas E, Fortún J, Quereda C and Moreno S. Effectiveness and pitfalls of initial highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Antiviral Therapy* 2000, 5:243-248.

[Moulard 2000] Moulard, M., H. Lortat-Jacob, I. Mondor, G. Roca, R. Wyatt, J. Sodroski, L. Zhao, W. Olson, P. D. Kwong, and Q. J. Sattentau.. Selective interactions of polyanions with basic surfaces on human immunodeficiency virus type 1 gp120. *J Virol* 2000, 74:1948-60.

[Moyle 1999] Moyle MJ, Gazzard BG. A risk-benefit assessment of HIV protease inhibitors. *Drug Saf* 1999; 20: 299-321

[Mueller 1998] Mueller, B., Zeichner, S., Kuznetsov, V., Heath-Chiozzi, M., Pizzo, P. et Dimitrov, D. Individual prognoses of long-term responses to antiretroviral treatment based on virological, immunological and pharmacological parameters measured during the first week under therapy. *AIDS* 1998, 12: 191-196.

[Munoz 1988] Munoz A, Carey V, Saah AJ, Phair JP, Kingsley LA, Fahey JL, Ginzburg HM, Polk BF. Predictors of decline in CD4 lymphocytes in a cohort of homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1988, 1: 396-404.

[Murphy 2001] Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, Kumar PN, Mintz L, Wallach FR, Nemo GJ & Viral Activation Transfusion Study Investigators. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Annals of Internal Medicine* 2001, 135: 17-26.

[Murray 2003] Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003, 361: 717-25.

[Nachega 2004] Nachega JB, Stein DM, Lehman DA, Hlatshwayo D et al. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Soweto, South Africa. *AIDS* 2004; 20: 1053-1056.

[Naimark 1997] Naimark D, Krahn MD, Naglie G, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 5 – working with Markov processes. *Med Decis Making* 1997, 17: 152-159.

[Nakanjako 2008] Nakanjako D, Kiragga A, Ibrahim F, Castelnuovo B, Kanya MR and Easterbrook PJ. Sub-optimal CD4 reconstitution despite viral suppression in an urban cohort on Antiretroviral Therapy (ART) in sub-Saharan Africa: Frequency and clinical significance. *AIDS Research and Therapy* 2008, 5: 23-31.

[National Institute of Allergy and Infectious Diseases 2010] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. HIV attachment process. <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/attach.asp>, Août 2010]

[Neuwelt 2003] Neuwelt MD, O Bacon, GE Kennedy and GW Rutherford. Systematic review of nevirapine versus efavirenz-containing three-drug regimens for initial treatment of HIV infection. abstract 552; 2nd IAS conference on HIV pathogenesis and treatment, Paris, France, 13-16 july, 2003.

[Nowak 2002] Nowak M. A. and May R. M. *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2002.

[O'Brien 1996] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, Rubin M, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts ;and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *The New England Journal of Medicine* 1996, 334:426-431.

[Olsen 2005] Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B, et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *AIDS* 2005, 19: 319-30.

[OMSa 2008] OMSa (Organisation Mondiale de la Santé). *Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel. Recommandations pour une approche de santé publique. – Version 2006*. Genève WC 503.2, 2008.

[OMSb 2008] OMSb (Organisation mondiale de la Santé). *Global Tuberculosis Control 2008: Surveillance, Planning, Financing*. Genève WHO/HTM/TB/2008.393 (2008).

[ONUSIDA 1998] ONUSIDA. *Analyse coût-efficacité et VIH/SIDA. Actualisation Août 1998 ; Collection Meilleures Pratiques de l'ONUSIDA*

[ONUSIDA 2007]. ONUSIDA. *Rapport mondial sur l'épidémie du SIDA*. 2007

[Ouattara 2007] Ouattara D. A. and Moog C. H. *Modelling of the hiv/aids infection : an aid for an early diagnosis of patients*. In *Biology and control theory : current challenges*, volume Springer Series in Lecture Notes in Control and Information Sciences (LNCIS). Springer Verlag, 2007.

- [Ouattara 2005] Ouattara D. A. Mathematical analysis of the HIV-1 infection : Parameter estimation, therapies effectiveness, and therapeutical failures. In 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Shanghai, China, September 2005. Ref.: 616.
- [Ouattara 2006] Ouattara D. A. Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic, 167 p. thèse doctorat: Nantes: 2006.
- [Orrel 2003] Orrel C, Bangsberg DR, Badri M, et al. Adherence is not a barrier to successful antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2003, 17: 1369-1375.
- [Pakker 1998] Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med* 1998, 4: 208-214.
- [Palella 2003] Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003, 138(8): 620-626.
- [Paltiel 1991] Paltiel AD, Kaplan EH. Modeling zidovudine therapy: a cost-effectiveness analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991, 4: 795-804.
- [Paltiel 2005] Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Expanded screening for HIV in the United States: an analysis of cost-effective ness. *N Engl J Med* 2005, 352: 586-95. 106-114.
- [Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV 2002] Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report 2002, 51:1-55.
- [Patterson 2007] Patterson K, Napravnik S, Eron J, Keruly J, Moore R: Effects of age and sex on immunological and virological responses to initial highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007, 8(6): 406-410.
- [Paturel 1979] Paturel G. Etude de la région de l'amas Virgo par taxonomie. *Astron. Astrophys* 1979; 71:
- [Paxton 1997] Paxton WB, Coombs RW, McElrath MJ et al. Longitudinal analysis of quantitative virologic measures in human immunodeficiency virus-infected subjects with > or = 400 CD4 lymphocytes: implications for applying measurements to individual patients. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Vaccine Evaluation Group. *The Journal of Infectious Diseases* 1997, 175: 247-254.
- [Pedersen 1990] Pedersen C, Gerstoft J, Tauris P, et al. Trends in survival of Danish AIDS patients from 1981 to 1989. *AIDS* 1990, 4: 1111-1116.
- [Perelson 1999] Perelson A. S. and Nelson P. W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review* 1999, 41(1): 3-44.
- [Perez 2003] Perez J L, Moore R D. Greater effect of highly active antiretroviral therapy on survival in people aged > or = 50 years compared with younger people in an urban observational cohort. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 212-8.
- [aPetit 2005] aPetit C, Dussart C. Méta-apprentissage d'expériences: une nouvelle voie en data mining. Paris: Vuibert, 2005.
- [bPetit 2005] bPetit C. Nouvelle technique d'analyse et prédiction en urgence: les méta-trajectoires [abstract 1045a]. Congrès international interdisciplinaire sur les urgences (CIU) 26-30 juin 2005; Montréal, Canada.
- [Phillips 1999] Phillips AN, Grabar S, Tassie JM, Costagliola D, Lundgren JD, Egger M. Use of observational databases to evaluate the effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection: comparison of cohort studies with randomized trials. *AIDS* 1999; 13:2075-2082.

- [Phillips 2004] Phillips AN, Ledergerber B, Horban A, et al. Rate of viral rebound according to specific drugs in the regimen in 2120 patients with HIV suppression. *AIDS* 2004, 18:1795-804.
- [Phillips 1991] Phillips AN, Lee CA, Elford J, Webster A, Janossy G, Griffiths PD, Kernoff PB. p24 antigenaemia, CD4 lymphocyte counts and the development of AIDS. *AIDS* 1991, 5: 1217- 1222.
- [Phillips 2001] Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, Vernazza P, Lundgren JD, Ledergerber B. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Journal of the American Medical Association* 2001, 286: 2560-2567.
- [Piette 1992] Piette JD, Intrator O, Zierler S, Mor V, Stein MD. An exploratory analysis of survival with AIDS using a nonparametric tree-structured approach. *Epidemiology* 1992, 3: 310-8.
- [Piketty 2005] Piketty Christophe. Facteurs prédictifs d'échec immunologique après réponse à un traitement antirétroviral. *Transcriptases* N°119 - décembre/janvier 2005. www.pistes.fr/transcriptases (accès Août 2010).
- [Piketty 1998] Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Si Mohamed A, Gilquin J, Gonzalez-Canali G, Jayle D, Karmochkine M, Weiss L, et al.: Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. *AIDS* 1998, 12(7): 745-750.
- [Pirzada 2006] Pirzada Y, Khuder S and H Donabedian H. Predicting AIDS-related events using CD4 percentage or CD4 absolute counts. *AIDS Research and Therapy* 2006, 3:20
- [Prost 2003] 23. Prost S, Petit C. Meta-trajectories: a new approach of data mining. *ICEIS* 2003, 23-26 avril 2003, Angers, France.
- [Podzamczar 2002] Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002, 7: 81-90.
- [Poiesz 1980] Poiesz, B. J., F. W. Ruscetti, A. F. Gazdar, P. A. Bunn, J. D. Minna, and R. C. Gallo. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980,77:7415-9.
- [Polk 1987] Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraks S, Kaslow R, Visscher B, Rinaldo C, Phair J. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *The New England Journal of Medicine* 1987, 316:61-66.
- [Poppe 1997] Poppe, S. M., D. E. Slade, K. T. Chong, R. R. Hinshaw, P. J. Pagano, M. Markowitz, D. D. Ho, H. Mo, R. R. Gorman, 3rd, T. J. Dueweke, S. Thaisrivongs, and W. G. Tarpley. Antiviral activity of the dihydropyrene PNU-140690, a new nonpeptidic human immunodeficiency virus protease inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:1058-63.
- [Porco 2004] Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18: 81-88.
- [Pradier 1999] 189. Pradier C, Rotily M, Bentz L, Cavailler P, Obadia Y. Epidemiological surveillance of HIV-seropositive subjects identified in Provence-Alpes-Cote d'Azur in 1996-1997. *Presse médicale* 1999, 8: 1687-91.
- [Prentice 1989] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in Medicine* 1989, 8:431-440.
- [Preux 2005] Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique? *Rev Mal Respir* 2005, 22: 159-62
- [Prins 1999] Prins M, Robertson JR, Brettle RP, Aguado IH, Broers B, Boufassa F, Goldberg DJ, Zangerle R, Coutinho RA, vandenHoek A. Do gender differences in CD4 cell counts matter? *AIDS* 1999, 13: 2361-2364.
- [Pritchard 1998] Pritchard C. Trends in economic evaluation. *OHE Briefing* N° 36. London: Office of Health Economics; 1998

- [Pulido 2004] Pulido F, Arribas JR, Miro JM, et al. Clinical, Virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor–based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV Infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 35(4): 343-350.
- [Raboud 1993] Raboud J, Reid N, Coates RA, Farewell VT. Estimating risks of progressing to AIDS when covariates are measured with error. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A* 1993; 156:393-406.
- [Raboud 1996] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Haley L, Sherlock C, MV OS, Schechter MT. Variation in plasma RNA levels, CD4 cell counts, and p24 antigen levels in clinically stable men with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Infectious Diseases* 1996, 174: 191-194.
- [Rachline 2003] Rachline A., Jolv V. Les nouveaux antiretroviraux. *Antibiotiques* 2003, 5 (2): 77-82.
- [Ray 2002] Ray, A. S., Z. Yang, J. Shi, A. Hobbs, R. F. Schinazi, C. K. Chu, and K. S. Anderson. Insights into the molecular mechanism of inhibition and drug resistance for HIV-1 RT with carbovir triphosphate. *Biochemistry* 2002, 41:5150-62.
- [Renaud 1999] Renaud M, Katlama C, Mallet A, Calvez V, Carcelain G, Tubiana R, Jouan M, Caumes E, Agut H, Bricaire F, Debre P, Autran B. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *AIDS* 1999, 13: 669-676.
- [Rice 1996] Rice DP. Estimating the cost of illness, Health Economics Series, n° 6, PHS Publication N° 947-6. Washington: US Government Printing Office, May 1996.
- [Rietmeijer 1993] Rietmeijer CA, Davidson AJ, Foster CT, et al. Cost of care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993, 153: 219-25.
- [Rittinger 1995] Rittinger, K., G. Divita, and R. S. Goody. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase substrate-induced conformational changes and the mechanism of inhibition by nonnucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:8046-9.
- [Rivet 2006] Rivet A, Harman J, Johnson B. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41(3): 285-97.
- [Robbins 2003] 119. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2293-303.
- [Rodes 2006] Rodes B, Sheldon J, Toro C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57 : 709-713.
- [Robertson 2006] Robertson J, Meier, M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum C. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006, 42: 1639-46.
- [Saah 1994] Saah AJ, Hoover DR, He Y, et al. Factors influencing survival after AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994, 7: 287-295.
- [Sanders 2005] Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effective ness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005, 352 (6): 570-85.
- [Sarngadharan 1984] Sarngadharan, M.G., M. Popovic, L. Bruch, J. Schupbach, and R. C. Gallo. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984, 224:506-8.
- [aStaszewski 1999] aStaszewski S, Miller V, Sabin C, Carlebach A, Berger AM, Weidmann E, Helm EB, Hill A, Phillips A. Virological response to protease inhibitor therapy in an HIV clinic cohort. *AIDS* 1999, 13: 367-373.

[bStaszewski 1999] bStaszewski S, Miller V, Sabin C, Schlecht C, Gute P, Stamm S, Leder T, Berger A, Weidemann E, Hill A, Phillips A. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: 951-956.

[Sax 2005] Sax PE, Gathe JC. Beyond efficacy: the impact of combination antiretroviral therapy on quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2005, 19: 563-76.

[bSchackman 2002b] bSchackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, Sax PE, Losina E, Zhang H, et al. Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Arch Intern Med* 2002, 162: 2478-2486.

[aSchackman 2002a] aSchackman BR, Goldie SJ, Freedberg KA, et al. Comparison of health state utilities using community and patient preference weights derived from a survey of patients with HIV/AIDS. *Med Decis Making* 2002, 22: 27-38.

[Schackman 2001] Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, Losina E, Zhang H, Freedberg KA. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health* 2001, 91: 1456-1463.

[Schechter 2006] Schechter, M; Tuboi, SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006, 58(3): 506-510.

[Schim van der Loeff 2002] Schim van der Loeff MF, Jaffar S, Aveika AA, Sabally S, Corrah T, Harding E, et al. Mortality of HIV-1, HIV-2 and HIV-1/HIV-2 dually infected patients in a clinic-based cohort in the Gambia. *AIDS* 2002, 16: 1775-83.

[Scitovsky 1987] Scitovsky AA, Rice DP. Estimates of the direct and indirect costs of acquired immunodeficiency syndrome in the United States, 1985, 1986, and 1991. *Public Health Reports* 1987, 102: 5-17.

[Scitovsky 1989] Scitovsky AA. Studying the cost of HIV-related illnesses: reflections on the moving target. *Milbank Q* 1989, 67: 318-26

[Sculpher 1997] Sculpher MJ, Drummond MF, Buxton MJ. The iterative use of economic evaluation as part of the process of health technology assessment. *J Health Serv Res Policy* 1997, 2: 26-30

[Sculpher 1996] Sculpher M, Michaels J, McKenna M, et al. A cost-utility analysis of laser-assisted angioplasty for peripheral arterial occlusions. *Int J Technol Assess Health Care* 1996, 12 (1): 104-25.

[Schluchter 1990] Schluchter MD. Estimating correlation between alternative measures of disease progression in a longitudinal study. *Modification of Diet in Renal Disease Study. Statistics in Medicine* 1990; 9: 1175-1188.

[Sendi 1999] Sendi PP, Heiner C, Bucher HC, Harr T, Craig BA, Schwietert M, Pflugger D, Gafni A and Battegay M for the Swiss HIV Cohort Study .Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, 13:1115-1122.

[Seyler 2003] Seyler C, Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Messou E, Touré S, Danel C, Diakité N, Daudié A, Inwoley A, Maurice C, Tonwe-Gold B, Rouet F, N'Dri-Yoman T and Salamon R, for the ANRS 1203 Study Group . Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Antiviral Therapy* 2003, 8: 385-393.

[Shafer 2003] Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003, 349: 2304-15.

[Shapiro 1999] Shapiro MF, Morton SC, McCaffrey DF, et al. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: results from the HIV cost and services utilization study. *JAMA* 1999; 281: 2305-15.

[Shelburne 2002] Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 213-27.

[Shelburne 2003] Shelburne SA, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003, 5: 67-79.

[Shepherd 1995] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, West of Scotland Coronary Prevention Study Group, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995, 333 (20): 1301-7

[Singh 1996] Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH et Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996; 8:261–269.

[Sloan 1996] Sloan FA, editor. Valuing health care. Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge: Cambridge University Press; 1996:271p.

[aSmith 2004a] aSmith K, Aga E, Bosch RJ, et al. Long-term changes in circulating CD4 T lymphocytes in virologically suppressed patients after 6 years of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004, 18: 1953-1956.

[bSmith 2004b] bSmith CJ, Sabin CA, Youle MS, et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004, 190: 1860-1868.

[Späth 2001] Späth HM. L'aide à la décision apportée par l'information économique dans le secteur de la santé: le choix des médicaments à inclure dans les livrets thérapeutiques d'établissements hospitaliers, 253 p. Thèse doctorat: Lyon 1: 2001.

[Spence 1995] Spence, R. A., W. M. Kati, K. S. Anderson, and K. A. Johnson. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science* 1995, 267:988-93.

[SSSSG 1994] SSSSG (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344 (8934): 1383-9

[Staehelin 2003] Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Martin Eggera, Ledergerber B, Hirschel B, D'Acremonte V, Battegay M, Wagsel T, Bernasconi E, Kopp C, Furrer H and the Swiss HIV Cohort Study. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *AIDS* 2003, 17: 2237-2244

[Stafford 2000] Stafford, M. A., Corey, L., Cao, Y., Daar, E. S., Ho, D. D. et Perelson, A. S. Modeling plasma virus concentration during primary HIV infection. *Journal of Theoretical Biology* 2000, 203: 285-301.

[Sterling 1999] Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *The Journal of Infectious Diseases* 1999, 180: 666-672.

[Sterne 2005] Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M: Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005, 366(9483):378-384.

[Sterne 2009] Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373(9672): 1352-1363.

[Sullivan 1998] Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project. *Blood* 1998, 1: 302-308.

[Sungkanuparph 2007] Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, Apisarnthanarak A et al. Rapid CD4 decline after interruption of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *AIDS Research and Therapy* 2007, 4:26

[Tanon 2008] Tanon AK, Eholié SP, Polneau S et al. Efavirenz versus indinavir chez les patients naïfs infectés par le VIH1 à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Médecine et maladies infectieuses* 2008, 38: 264-269.

[Tarwater 2001] Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3-1/2 years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001, 27: 168-75.

[Tassie 2003] Tassie JM, Szumilin E, Calmy A, et al. Médecins Sans Frontières. Highly active antiretroviral therapy in resource-poor settings: the experience of Médecins Sans Frontières. *AIDS* 2003, 17: 1995–1997.

[Taylor 1989] Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1989, 2:114-124.

[Teixeira 2001] Teixeira L, Valdez H, McCune JM, Koup RA, Badley AD, Hellerstein MK, Napolitano LA, Douek DC, Mbisa G, Deeks S, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS* 2001, 15(14): 1749-1756.

[Teerawattananon 2006] Teerawattananon Y, Hanshaoworakul W, Russell S, Tangcharoensathien V, Jiamton S. Targeting antiretroviral therapy: lessons from a longitudinal study of morbidity and treatment in relation to CD4 count in Thailand. *Asia Pac J Public Health* 2006, 18(1): 39-48.

[aThiébaud 2002a] aThiébaud Rodolphe. Modélisation longitudinale de marqueurs du VIH, 142 p. Thèse doctorat: Bordeaux 2: 2002.

[bThiébaud 2002b] bThiébaud R. Modélisation de la charge virale chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par une association d'antirétroviraux. Mémoire de DEA. Bordeaux 2, 2002.

[cThiébaud 2002c] cThiébaud R, Jacqmin-Gadda H, Chêne G, Commenges D. Bivariate longitudinal study of CD4+ cell count and HIV RNA tacking into account informative drop-out and left-censoring of HIV RNA values. 17th International Workshop on Statistical modelling, July 2002.

[Thiébaud 2003] Thiébaud, R., Jacqmin-Gadda, H., Leport, C., Katlama, C., D., C., Le Moing, V., Morlat, P., Chene, G. et the APROCO Study Group. Bivariate longitudinal model for the analysis of the evolution of HIV RNA and CD4 cell count in HIV infection taking into account left censoring of HIV RNA measures. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2003, 13: 271–282.

[aThiébaud 2005a] aThiébaud, R., Jacqmin-Gadda, H., Babiker, A. et Commenges, D. Joint modeling of bivariate longitudinal data with informative dropout and left-censoring, with application to the evolution of CD4+cell count and HIV RNA viral load in response to treatment of HIV infection. *Statistics in Medicine* 2005, 24: 65-82.

[Torgerson 1996] Torgerson D, Donaldson C, Reid D. Using economics to prioritize research: a case study of randomized trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis. *J Health Serv Res Policy* 1996, 1: 141-6

[Touloumi 1999] Touloumi, G., Pocock, S., Babiker, A. et Darbyshire, J. Estimation and comparison of rates of change in longitudinal studies with informative drop-outs. *Statistics in Medicine* 1999, 18: 1215-1233.

[Townsend 1997] Townsend J, Buxton M. Cost-effectiveness scenario analysis for a proposed trial of hormone replacement therapy. *Health Policy* 1997, 39: 181-94

[TRJ5 2009] TRJ5. La qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge du VIH. Journée de réflexion scientifique 2009.

[Trueman 2000] Trueman P, Youle M, Sabin CA, Miners AH, Beck EJ. The costeffectiveness of triple nucleoside analogue therapy antiretroviral regimens in the treatment of HIV in the United Kingdom. *HIV Clin Trials* 2000, 1: 27-35.

[Tuboi 2007] Tuboi SH, Brinkhof MW, Egger M, Stone RA, Braitstein P, Nash D, Sprinz E, Dabis F, Harrison LH, Schechter M: Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007, 45(1): 52-59.

[Udvarhelyi 1992] Udvarhelyi IS, Colditz GA, Rai A, Epstein AM. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly ? *Annals of Internal Medicine* 1992, 116(3): 238-44.

- [Umeh 2005] Umeh OC, Currier JS. Lipids, metabolic syndrome, and riskfactors for future cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Rep* 2005, 2 (3): 132-9.
- [van Leeuwen 2003] van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, 17: 987-99.
- [Van Leth 2004] Van Leth, F., P. Phanuphak, and K. Ruxrungtham. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomized open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004, 1253-1263.
- [van Sighem 2003] van Sighem AI, van deWiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IG, Brinkman K, Lange JMA and deWolf F, on behalf of the ATHENA cohort study group. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003, 17: 2227-2236
- [Vendrely 2005] Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault J, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005, 109: 449-55.
- [Verbeke 2000] Verbeke G, Molenberghs G. Case studies. Linear mixed models for longitudinal data. New York: Springer; 2000:405-411.
- [Vergu 2004] Vergu E, Mallet A, Golmard JL. Available clinical markers oftreatment outcome integrated in mathematical models to guidetherapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53(2): 140-3
- [Vermeire 2004] Vermeire, K., D. Schols, and T. W. Bell. CD4 down-modulating compounds with potent anti-HIV activity. *Curr Pharm Des* 2004,10:1795-803.
- [Viard 2004] Viard JP, Burgard M, Hubert JB, et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004, 18: 45-49.
- [Viard 2001] Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: Evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2001, 183: 1290-1294.
- [Wachter 1995] Wachter RM, Luce JM, Safrin S, Berrios DC, Charlebois E, Scitovsky AA. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. *JAMA* 1995, 273: 230-5.
- [Wedderburn 1974] Wedderburn RWM. Quasi-likelihood functions, generalized models, and Gauss-Newton method method. *Biometrika* 1974, 61: 439-47.
- [Weidle 2002] Weidle PJ, Malamba S, Mwebaze R, et al. Assessment of a pilot antiretroviral drug therapy programme in Uganda: patient's response, survival and drug resistance. *Lancet* 2002, 360: 34-40.
- [Wein 1997] Wein LM, Zenios SA and Nowak MA. Dynamics multidrug therapies for HIV: a control theoretic approach. *J Theor Biol* 1997, 185: 15-29.
- [Weinstein 1977] Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *The New England Journal of Medicine* 1977, 296 (13): 716-21.
- [WHO 2003] WHO. Adherence to Long Term Therapies-evidence for action, 2003.
- [WHO-CHOICE 2004] WHO-CHOICE. Prices for hospitals and health centres. Geneva: Wold Health Organization, 2004.
- [WHO 2001] WHO. Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Geneva: World Health Organization 2001.

[WHO 2005] WHO. Consultation on Technical and Operational Recommendations for Scale-up of Laboratory Services and Monitoring HIV Antiretroviral Therapy in Resource-limited Settings. Genève; 2005.

[WHO 2003] WHO. Core Health Indicators-who statistical information system (Côte d'Ivoire): <http://apps.who.int/whosis>, 2003.

[Who/Unicef/Uno 1998] Who/Unicef/Uno. Iron deficiency indicators: assessment and strategies for prevention. Geneva, 1998.

[Wiktor 1999] Wiktor S, Sassan-Morokro M, Grant A, Abouya L, Karon JM, Maurice C, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999, 353: 1469-1475.

[Williams 1995] Williams C, Coyle D, Gray A, Hutton J, Jefferson T, Karlsson G, et al. European School of Oncology Advisory report to the Commission of the European Communities for the "Europe Against Cancer Programme" cost- effectiveness in cancer care. *European Journal of Cancer* 1995, 31A (9):1410-24.

[Wittes 1989] Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Statistics in Medicine* 1989, 8:415-425.

[Wolbers 2007] Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, Furrer H, Cavassini M, Hasse B, Vernazza PL, Bernasconi E, Kaufmann G, Bucher HC and the Swiss HIV Cohort Study. CD4+ T-cell count increase in HIV-1-infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 2007, 12: 889-897.

[aWood 2003a] aWood E, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. CD4 cell count response to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in an observational cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 347-348.

[bWood 2003b] bWood E, Hogg RS, Yip B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350×10^9 cells/L. *Ann Intern Med* 2003, 139: 810-816.

[cWood 2003c] cWood E, Hogg RS, Heath KV, et al. Provider bias in the selection of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy and HIV treatment outcomes in observational studies. *AIDS* 2003, 17: 2629-34.

[Wood 2005] Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JSG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005, 5: 407-14.

[World Factbook 2011] World Factbook. www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/iv.htm consulté le 5 Août 2011.

[World Scientific 2000] World Scientific. Stochastic modeling of AIDS epidemiology and HIV pathogenesis. In: Tan Wai-Yuan (ed). Singapore, 2000.

[World Scientific 2002] World Scientific. Stochastic models with applications to genetics, cancers, AIDS, and other biomedical systems. In: Tan Wai-Yuan (ed). Singapore, 2002: 157-195.

[Wu 2001] Wu H, Connick E, Kuritzkes DR et al. Multiple CD4 + cell kinetic patterns and their relationships with baseline factors and virological responses in HIV type 1 patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17:1231-1240

[Xia 2003] Xia X. and Moog C. H. Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(2): 330–336, February 2003.

[Yamashita 2001] Yamashita TE, Phair JP, Munoz A et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001, 15: 735-746.

[Yazdanpanah 2002] Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Losina E, et al. Lifetime cost of HIV care in France during the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2002, 7: 257-66.

[Yazdanpanah 2005] Yazdanpanah Y, Losina E, Anglaret X, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients with HIV/AIDS in Cote d'Ivoire: a trial-based analysis. *AIDS* 2005, 19: 1299-308.

[Yazdanpanah 2010] Yazdanpanah Y, Wolf LL, Anglaret X et al. CD4+ T-cell-guided structured treatment interruptions of antiretroviral therapy in HIV disease: projecting beyond clinical trials. *Antivir Ther* 2010, 15(3): 351-61.

[Yeni 2008] Yeni P et al. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH: recommandations du groupe d'experts-rapport 2008. Flammarion, Paris, 412 p.

[Yeni 2002] 158. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002 - Updated recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288:222-235.

[Zolopa 2009] Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009, 4(5): e5575.

[Zulu 2004] Zulu I, Schuman P, Musonda R, Chomba E, Mwinga K, Sinkala M, Chisembele M, Mwaba P, Kasonde D, and Vermund SH. Priorities for Antiretroviral Therapy Research in Sub-Saharan Africa A 2002 Consensus Conference in Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 36: 831-834.

[Zurakowski 2006] Zurakowski R. and Teel R. A. A model predictive control based scheduling method for HIV therapy. *Journal of Theoretical Biology*, pages 368–382, July 2006.

Liste des publications

Communication

DP Abrogoua, BJ Kablan, C Petit, G Aulagner. Méta-trajectoires des taux de CD4 par taxonomie dans l'étude de la réponse de la thérapie antirétrovirale chez des patients asymptomatiques et au stade sida à Abidjan. VII^e colloque scientifique de biologie, santé publique et sciences pharmaceutiques: 29-30 Juillet 2010, Abidjan.

Articles originaux

Danho Pascal Abrogoua, Gilles Aulagner, Brou Jérôme Kablan. Assessment of the impact of adherence and other predictors during HAART on various CD4 cells responses in resource-limited settings. *Patient pref adherence* (accepté)

DP Abrogoua, G Aulagner, BJ Kablan, C Petit. Étude des méta-trajectoires des taux de CD4 par taxonomie dans la réponse du régime antirétroviral à base d'éfavirenz chez des patients naïfs symptomatiques à Abidjan. *Ann Pharm Fr* 2011, 69(1): 7-21.

Abrogoua DP, Kablan BJ, Aulagner G et Petit C. Modélisation de la réponse antirétrovirale en méta-trajectoires de taux de CD4 en situation d'immunodépression profonde. *Thérapie* 2011, 66 (3): 247-261.

Danho Pascal Abrogoua, Brou Jérôme Kablan, Gilles Aulagner and Claude Petit. Modeling of nevirapine-based antiretroviral regimen response by taxonomy from different CD4 cell counts strata. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011, 5(7): 930-942.

Résumé

Modélisation de la réponse antirétrovirale pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique en Côte d'Ivoire.

Danho Pascal ABROGOUA: Lab. Santé-Individu-Société (SIS EA 4129)-Univ.Lyon1, HCL Hôtel-Dieu Place de l'Hôpital, 3 Quai des Célestins 69002 Lyon; Lab. Pharmacie clinique et thérapeutique-UFR SPB (Université Cocody-Abidjan, BPV34 Abidjan-Côte d'Ivoire)

Notre thèse de pharmacie clinique s'est inscrite dans un contexte pluridisciplinaire de recherche biomédicale, de mathématiques, de bio-statistiques, de pharmacologie clinique et de pharmaco-économie en utilisant des modèles. Ce travail est axé sur la problématique de la recherche et de l'optimisation de l'efficacité de la thérapie antirétrovirale par la modélisation dans un contexte de ressources limitées. Un objectif d'efficacité passe par l'évaluation d'un certain nombre d'objectifs d'efficacité immunologique et clinique par l'utilisation des traitements antirétroviraux (TAR) en pratique courante. Mais à la perspective de rationalité pharmacologique, s'ajoute celle de la rationalité économique. En effet, les ressources allouées à la prise en charge doivent être utilisées de façon à obtenir le maximum de résultats, en termes d'amélioration de l'état de santé des populations infectées par le VIH. L'optimisation de l'efficacité du traitement antirétroviral dans les pays en développement doit être une priorité avec des ressources limitées et le nombre toujours important de patients à traiter.

La première étude a été consacrée à une modélisation de la réponse antirétrovirale par taxonomie des trajectoires de taux de CD4. Nous avons utilisé un algorithme expérimental dans le cadre des méthodes d'aide à la décision, qui constitue un modèle de méta-apprentissage des trajectoires d'indicateurs biomédicaux. Ce modèle appliqué à la taxonomie des trajectoires des taux de CD4 a montré sa fiabilité et son intérêt dans la mise en évidence de classes distinctes de patients avec des caractéristiques particulières justifiant et/ou déterminant le profil particulier de méta-trajectoires de leur marqueur immunologique au cours du traitement. Les résultats de l'implémentation du modèle dans plusieurs contextes thérapeutiques, immunologiques et cliniques ont révélé des déterminants classiquement connus comme facteurs prédictifs de la réponse antirétrovirale en général mais aussi des déterminants particuliers à des groupes distincts de patients ivoiriens quant à leur profil-type de trajectoires de taux de CD4. Les facteurs déterminants le profil des méta-trajectoires du marqueur immunologique au cours du suivi de ces patients, doivent être considérés afin d'optimiser durablement le rendement thérapeutique.

La deuxième tâche a consisté en une évaluation de l'impact de principaux déterminants des méta-trajectoires de taux de CD4 (âge, stade clinique, taux de CD4 base, observance) sur divers types de réponse immunologique à partir d'un modèle explicatif avec une équation de régression logistique. Les réponses immunologiques considérées ont été exprimées en termes d'absence de gain de CD4, de gain sub-optimal et de gain optimal de CD4 à différentes périodes de suivi du TAR. Ce modèle a eu l'avantage de quantifier l'influence de ces facteurs retenus sur diverses réponses immunologiques du TAR et de mettre en exergue parmi eux, les plus significatifs à savoir le taux de CD4 base et l'observance.

Enfin l'évaluation de l'efficacité des stratégies antirétrovirales de première ligne en Côte d'Ivoire, a été abordée dans la dernière partie avec un modèle pharmaco-économique. Nous avons effectué une étude préliminaire exploratoire ouvrant des perspectives pour encourager la mise en œuvre d'évaluations pharmaco-économiques optimales et complètes par modélisation dans la prise en charge du VIH/sida dans les pays en développement. Elle a permis de mettre en exergue les parties méthodologiques pouvant être sujettes à caution et les écueils rencontrés dans une étude de modélisation pharmaco-économique concernant le TAR de première ligne dans un contexte de ressources limitées.

L'étape de modélisation en recherche clinique est fondamentale car la contribution des modèles dans la compréhension de plusieurs pathologies et dans l'amélioration de leur prise en charge est indéniable. L'utilisation de modèles pour l'aide à l'optimisation thérapeutique et pharmaco-économique, a montré son intérêt dans cette étude et mérite d'être encouragée dans d'autres études sur la prise en charge de l'infection au VIH/sida en Côte d'Ivoire.

Mots-clés: VIH/sida, traitement antirétroviral, efficacité, modélisation, modèle de méta-apprentissage, modèle explicatif, modèle pharmaco-économique, Côte d'Ivoire.

Abstract

Modeling antiretroviral therapy response to aid for therapeutic and pharmaco-economic optimization in Côte d'Ivoire.

Danho Pascal ABROGOUA: Lab. Santé-Individu-Société (SIS EA 4129)-Univ.Lyon1, HCL Hôtel-Dieu Place de l'Hôpital, 3 Quai des Célestins 69002 Lyon; Lab. Pharmacie clinique et thérapeutique-UFR SPB (Université Cocody-Abidjan, BPV34 Abidjan-Côte d'Ivoire)

Our thesis of clinical pharmacy was part of a multidisciplinary setting in biomedical research, mathematics, biostatistics, clinical pharmacology and pharmaco-economics using models (meta-learning model, explanatory model, projective model). This work focuses on the problem of search and optimization of the efficiency of antiretroviral therapy by modeling in a resource-limited context. An objective of efficiency requires an evaluation of clinical and immunological effectiveness targets from the use of antiretroviral therapy (ART) in practice. But, to the prospect of pharmacological rationality we must add the economic rationality. Indeed, resources allocated to the HIV-infected patients management should be used to obtain maximum results in terms of improving their health. Optimizing the efficiency of antiretroviral treatment in developing countries should be a priority with limited resources and the increase of patients to treat.

The first study was devoted to modeling the antiretroviral response from taxonomy of CD4 counts trajectories. We used an experimental algorithm in the methods for decision support, which is a meta-learning model of biomedical markers trajectories. This model applied to the taxonomy of the CD4 counts trajectories showed its reliability and its interest in the identification of distinct classes of patients with particular characteristics justifying and/or determining the specific profile of meta-trajectories of the immunological marker during treatment. The results of the implementation of the model in various therapeutic, immunological and clinical contexts, revealed conventional determinants known as predictors of antiretroviral response in general but also specific determinants for distinct groups of Ivorian patients regarding their typical profile of CD4 counts trajectories. Determinants of meta-trajectories profile of the immunological marker during follow-up of these patients should be considered to maximize long-term therapeutic effectiveness.

The second task was an assessment of the impact of key determinants of CD4 counts meta-trajectories (age, clinical stage, baseline CD4 count and adherence) on various types of immune response from an explanatory model with a logistic regression equation. Antiretroviral immune responses considered were expressed in terms of absence of CD4 gain, sub-optimal gain and optimal gain of CD4 at different periods of follow-up of ART. This model had the advantage of quantifying the influence of these factors identified on various immune responses of ART and highlight among them, the most significant (baseline CD4 count and adherence).

Finally the evaluation of the efficiency of first-line antiretroviral strategies in Côte d'Ivoire, was discussed in the last part with a projective pharmaco-economic model. We conducted a preliminary exploratory study opening up prospects to encourage the implementation of optimal and comprehensive pharmaco-economic assessments by modeling in support of HIV/AIDS management in developing countries. This study helped to highlight the unreliable methodological sections and pitfalls encountered in a pharmaco-economic modeling of first-line ART in resource-limited context.

The modeling stage in clinical research is essential because the contribution of models in understanding many diseases and in improving their care is undeniable. The use of models to aid for therapeutic and pharmaco-economic optimization has shown interest in this study and should be encouraged in other studies on the management of HIV/AIDS in Côte d'Ivoire.

Keywords: HIV / AIDS, antiretroviral treatment, efficiency, modeling, meta-learning model, explanatory model, projective pharmaco-economic model, Côte d'Ivoire.